

**CHORIONZOTTENENTNAHME ALS NEUE METHODE
DER PRÄNATALEN DIAGNOSTIK**

KARSTEN SCHMIDT

Disbui. München

1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0086

Aus der Frauenklinik des Klinikums Großhadern
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Hepp

CHORIONZOTTENENTNAHME ALS NEUE METHODE
DER PRÄNATALEN DIAGNOSTIK

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Karsten Schmidt
aus
Hannover

München 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. I. Schmid-Tannwald

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hepp

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.1987

1.	INHALTSVERZEICHNIS	
2.	Einleitung	1
3.	1. Teil	1
4.	2. Teil	1
5.	3. Teil	1
6.	4. Teil	1
7.	5. Teil	1
8.	6. Teil	1
9.	7. Teil	1
10.	8. Teil	1
11.	9. Teil	1
12.	10. Teil	1
13.	11. Teil	1
14.	12. Teil	1
15.	13. Teil	1
16.	14. Teil	1
17.	15. Teil	1
18.	16. Teil	1
19.	17. Teil	1
20.	18. Teil	1
21.	19. Teil	1
22.	20. Teil	1
23.	21. Teil	1
24.	22. Teil	1
25.	23. Teil	1
26.	24. Teil	1
27.	25. Teil	1
28.	26. Teil	1
29.	27. Teil	1
30.	28. Teil	1
31.	29. Teil	1
32.	30. Teil	1
33.	31. Teil	1
34.	32. Teil	1
35.	33. Teil	1
36.	34. Teil	1
37.	35. Teil	1
38.	36. Teil	1
39.	37. Teil	1
40.	38. Teil	1
41.	39. Teil	1
42.	40. Teil	1
43.	41. Teil	1
44.	42. Teil	1
45.	43. Teil	1
46.	44. Teil	1
47.	45. Teil	1
48.	46. Teil	1
49.	47. Teil	1
50.	48. Teil	1
51.	49. Teil	1
52.	50. Teil	1
53.	51. Teil	1
54.	52. Teil	1
55.	53. Teil	1
56.	54. Teil	1
57.	55. Teil	1
58.	56. Teil	1
59.	57. Teil	1
60.	58. Teil	1
61.	59. Teil	1
62.	60. Teil	1
63.	61. Teil	1
64.	62. Teil	1
65.	63. Teil	1
66.	64. Teil	1
67.	65. Teil	1
68.	66. Teil	1
69.	67. Teil	1
70.	68. Teil	1
71.	69. Teil	1
72.	70. Teil	1
73.	71. Teil	1
74.	72. Teil	1
75.	73. Teil	1
76.	74. Teil	1
77.	75. Teil	1
78.	76. Teil	1
79.	77. Teil	1
80.	78. Teil	1
81.	79. Teil	1
82.	80. Teil	1
83.	81. Teil	1
84.	82. Teil	1
85.	83. Teil	1
86.	84. Teil	1
87.	85. Teil	1
88.	86. Teil	1
89.	87. Teil	1
90.	88. Teil	1
91.	89. Teil	1
92.	90. Teil	1
93.	91. Teil	1
94.	92. Teil	1
95.	93. Teil	1
96.	94. Teil	1
97.	95. Teil	1
98.	96. Teil	1
99.	97. Teil	1
100.	98. Teil	1
101.	99. Teil	1
102.	100. Teil	1
103.	101. Teil	1
104.	102. Teil	1
105.	103. Teil	1
106.	104. Teil	1
107.	105. Teil	1
108.	106. Teil	1
109.	107. Teil	1
110.	108. Teil	1
111.	109. Teil	1
112.	110. Teil	1
113.	111. Teil	1
114.	112. Teil	1
115.	113. Teil	1
116.	114. Teil	1
117.	115. Teil	1
118.	116. Teil	1
119.	117. Teil	1
120.	118. Teil	1
121.	119. Teil	1
122.	120. Teil	1
123.	121. Teil	1
124.	122. Teil	1
125.	123. Teil	1
126.	124. Teil	1
127.	125. Teil	1
128.	126. Teil	1
129.	127. Teil	1
130.	128. Teil	1
131.	129. Teil	1
132.	130. Teil	1
133.	131. Teil	1
134.	132. Teil	1
135.	133. Teil	1
136.	134. Teil	1
137.	135. Teil	1
138.	136. Teil	1
139.	137. Teil	1
140.	138. Teil	1
141.	139. Teil	1
142.	140. Teil	1
143.	141. Teil	1
144.	142. Teil	1
145.	143. Teil	1
146.	144. Teil	1
147.	145. Teil	1
148.	146. Teil	1
149.	147. Teil	1
150.	148. Teil	1
151.	149. Teil	1
152.	150. Teil	1
153.	151. Teil	1
154.	152. Teil	1
155.	153. Teil	1
156.	154. Teil	1
157.	155. Teil	1
158.	156. Teil	1
159.	157. Teil	1
160.	158. Teil	1
161.	159. Teil	1
162.	160. Teil	1
163.	161. Teil	1
164.	162. Teil	1
165.	163. Teil	1
166.	164. Teil	1
167.	165. Teil	1
168.	166. Teil	1
169.	167. Teil	1
170.	168. Teil	1
171.	169. Teil	1
172.	170. Teil	1
173.	171. Teil	1
174.	172. Teil	1
175.	173. Teil	1
176.	174. Teil	1
177.	175. Teil	1
178.	176. Teil	1
179.	177. Teil	1
180.	178. Teil	1
181.	179. Teil	1
182.	180. Teil	1
183.	181. Teil	1
184.	182. Teil	1
185.	183. Teil	1
186.	184. Teil	1
187.	185. Teil	1
188.	186. Teil	1
189.	187. Teil	1
190.	188. Teil	1
191.	189. Teil	1
192.	190. Teil	1
193.	191. Teil	1
194.	192. Teil	1
195.	193. Teil	1
196.	194. Teil	1
197.	195. Teil	1
198.	196. Teil	1
199.	197. Teil	1
200.	198. Teil	1
201.	199. Teil	1
202.	200. Teil	1
203.	201. Teil	1
204.	202. Teil	1
205.	203. Teil	1
206.	204. Teil	1
207.	205. Teil	1
208.	206. Teil	1
209.	207. Teil	1
210.	208. Teil	1
211.	209. Teil	1
212.	210. Teil	1
213.	211. Teil	1
214.	212. Teil	1
215.	213. Teil	1
216.	214. Teil	1
217.	215. Teil	1
218.	216. Teil	1
219.	217. Teil	1
220.	218. Teil	1
221.	219. Teil	1
222.	220. Teil	1
223.	221. Teil	1
224.	222. Teil	1
225.	223. Teil	1
226.	224. Teil	1
227.	225. Teil	1
228.	226. Teil	1
229.	227. Teil	1
230.	228. Teil	1
231.	229. Teil	1
232.	230. Teil	1
233.	231. Teil	1
234.	232. Teil	1
235.	233. Teil	1
236.	234. Teil	1
237.	235. Teil	1
238.	236. Teil	1
239.	237. Teil	1
240.	238. Teil	1
241.	239. Teil	1
242.	240. Teil	1
243.	241. Teil	1
244.	242. Teil	1
245.	243. Teil	1
246.	244. Teil	1
247.	245. Teil	1
248.	246. Teil	1
249.	247. Teil	1
250.	248. Teil	1
251.	249. Teil	1
252.	250. Teil	1
253.	251. Teil	1
254.	252. Teil	1
255.	253. Teil	1
256.	254. Teil	1
257.	255. Teil	1
258.	256. Teil	1
259.	257. Teil	1
260.	258. Teil	1
261.	259. Teil	1
262.	260. Teil	1
263.	261. Teil	1
264.	262. Teil	1
265.	263. Teil	1
266.	264. Teil	1
267.	265. Teil	1
268.	266. Teil	1
269.	267. Teil	1
270.	268. Teil	1
271.	269. Teil	1
272.	270. Teil	1
273.	271. Teil	1
274.	272. Teil	1
275.	273. Teil	1
276.	274. Teil	1
277.	275. Teil	1
278.	276. Teil	1
279.	277. Teil	1
280.	278. Teil	1
281.	279. Teil	1
282.	280. Teil	1
283.	281. Teil	1
284.	282. Teil	1
285.	283. Teil	1
286.	284. Teil	1
287.	285. Teil	1
288.	286. Teil	1
289.	287. Teil	1
290.	288. Teil	1
291.	289. Teil	1
292.	290. Teil	1
293.	291. Teil	1
294.	292. Teil	1
295.	293. Teil	1
296.	294. Teil	1
297.	295. Teil	1
298.	296. Teil	1
299.	297. Teil	1
300.	298. Teil	1
301.	299. Teil	1
302.	300. Teil	1
303.	301. Teil	1
304.	302. Teil	1
305.	303. Teil	1
306.	304. Teil	1
307.	305. Teil	1
308.	306. Teil	1
309.	307. Teil	1
310.	308. Teil	1
311.	309. Teil	1
312.	310. Teil	1
313.	311. Teil	1
314.	312. Teil	1
315.	313. Teil	1
316.	314. Teil	1
317.	315. Teil	1
318.	316. Teil	1
319.	317. Teil	1
320.	318. Teil	1
321.	319. Teil	1
322.	320. Teil	1
323.	321. Teil	1
324.	322. Teil	1
325.	323. Teil	1
326.	324. Teil	1
327.	325. Teil	1
328.	326. Teil	1
329.	327. Teil	1
330.	328. Teil	1
331.	329. Teil	1
332.	330. Teil	1
333.	331. Teil	1
334.	332. Teil	1
335.	333. Teil	1
336.	334. Teil	1
337.	335. Teil	1
338.	336. Teil	1
339.	337. Teil	1
340.	338. Teil	1
341.	339. Teil	1
342.	340. Teil	1
343.	341. Teil	1
344.	342. Teil	1
345.	343. Teil	1
346.	344. Teil	1
347.	345. Teil	1
348.	346. Teil	1
349.	347. Teil	1
350.	348. Teil	1
351.	349. Teil	1
352.	350. Teil	1
353.	351. Teil	1
354.	352. Teil	1
355.	353. Teil	1
356.	354. Teil	1
357.	355. Teil	1
358.	356. Teil	1
359.	357. Teil	1
360.	358. Teil	1
361.	359. Teil	1
362.	360. Teil	1
363.	361. Teil	1
364.	362. Teil	1
365.	363. Teil	1
366.	364. Teil	1
367.	365. Teil	1

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	
1.1. Problemstellung	1
1.2. Ziel	3
2. EMBRYONALE ENTWICKLUNG DES TROPHOBLASTEN	3
2.1. Voraussetzungen für die Chorionzotten- entnahme	5
3. ZYTOLOGISCHE-HISTOLOGISCHE ASPEKTE FÜR DIE NUTZUNG VON TROPHOBLASTENGeweBE FÜR DIE PRÄNATALE DIAGNOSTIK	7
4. VERFAHREN DER PRÄNATALEN DIAGNOSTIK	
4.1. Amniozentese	
4.1.1. Entwicklung	9
4.1.2. Einsatzgebiet	10
4.1.3. Einsatzzeit	10
4.1.4. Risiken	12
4.1.5. Beurteilung	14
4.2. Fetoskopie	
4.2.1. Entwicklung	16
4.2.2. Verschiedene Methoden	16
4.2.2.1. Placentese (blind)	17
4.2.2.2. Fetoskopie (Gefäße der Chorionplatte)	17
4.2.2.3. Fetoskopie (Gefäße des Nabelschnuran- satzes)	18
4.2.2.4. Placentese (unter Ultraschallkontrolle)	18
4.2.2.5. Gewebsentnahmen	19
4.2.2.6. Intrauterine Inspektion	19
4.2.3. Einsatzzeit	19
4.2.4. Einsatzgebiet	20
4.2.5. Risiken	20
4.2.6. Beurteilung	21
4.3. Radiographische Methoden	23
4.4. Ultraschalldiagnostik	23

4.5.	Maternale Blutproben	
4.5.1.	Trophoblastzellen	25
4.5.2.	Lymphozyten	25
4.5.3.	Beurteilung	26
4.6.	Endocervicaler Abstrich	26
4.7.	Chorionzottenentnahmen (Übersicht der Entwicklung bis Ende 1982)	29
5.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	
5.1.	EMBRYOSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN (1)	
5.1.1.	Ziel, Material und Methode	31
5.1.2.	Ergebnis	31
5.1.3.	Beurteilung	32
5.2.	CHORIONZOTTENENTNAHMEN I (2)	
5.2.1.	Ziel	33
5.2.2.	Material und Zeitraum	33
5.2.3.	Methode	37
5.2.4.	Ergebnis	38
5.2.5.	Beurteilung	40
5.3.	CHORIONZOTTENENTNAHMEN II (3)	
5.3.1.	Ziel	41
5.3.2.	Material und Zeitraum	42
5.3.3.	Methode	43
5.3.4.	Ergebnis	44
5.3.5.	Beurteilung	47
6.	DISKUSSION	50
7.	ZUSAMMENFASSUNG	55
8.	LITERATURVERZEICHNIS	56
9.	Anhang	
9.1.	Legende	79
9.2.	Tabelle 9+10 (Doppelseiten)	80

1. Einleitung

1.1. Problemstellung

Das Aufgabengebiet der pränatalen Diagnostik umfaßt im wesentlichen die Erkennung bzw. den Ausschluß embryofetaler Erkrankungen und Mißbildungen.

Unterschiedliche Verfahren sind seit Ende des letzten Jahrhunderts entwickelt worden (118,122) , wobei entscheidende Fortschritte in Hinsicht auf die klinische Anwendbarkeit seit Ende der siebziger Jahre dieses Jahrhunderts gemacht wurden (142,182) . Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die ersten genetischen Beratungsstellen in der Bundesrepublik Deutschland errichtet.

Seither ist die pränatale Diagnostik zu einem festen Bestandteil der Forschung und Praxis geworden. Mit dem erzielten Stand des Fortschrittes dieses Zweiges der präventiven Medizin haben aber auch die Probleme für die Mutter, das Kind und nicht zuletzt für den Arzt eine oft kaum zu bewältigende Dimension erreicht.

Da sich die Rechtssprechung (71,72,101,159) dieses medizinischen Bereiches bereits angenommen hat, muß der Arzt Entscheidungen vornehmen (Verpflichtung der Aufklärung zum Schwangerschaftsabbruch), die eindeutig gegen den Schutz des Ungeborenen gerichtet sind und so gegen den Eid des Hippokrates verstoßen (205) .

Die ethischen Probleme in diesen Konfliktsituationen bleiben weitgehend unberührt von der jeweils verwendeten Technik pränataler Diagnostik. Für alle Verfahren jedoch ist zu fordern, daß die Risiken und Komplikationen der ausführenden Technik der pränatalen Diagnostik so gering wie möglich zu halten und die Aussage in Hinblick auf die Art und das Ausmaß der Schädigung des ungeborenen Lebens mit möglichst hoher Sicherheit zu machen ist.

Die wichtigsten Verfahren lassen sich grob in zwei Gruppen einteilen:

- durch direkte Methoden wie der Ultraschalldiagnostik, der Fetoskopie (alleinige visuelle Überprüfung), der Feto- und Amniographie werden morphologisch erfaßbare Mißbildungen sichtbar gemacht.
- hereditäre und zumindest genetisch mitbestimmte Mißbildungen und Erkrankungen unterliegen der Diagnostik durch indirekte Verfahren. Durch Amniozentese, Fetoskopie (fetale Blut-, Haut- und Organproben) sowie maternale Blutentnahme mit fetalen Zellen (Lymphozyten, Trophoblastzellen) werden Zellen oder Gewebeproben des Feten gewonnen und subtiler Analyseverfahren unterzogen.

Allen Methoden liegt jedoch ein wesentlicher Nachteil zugrunde. Sie können, um diagnostisch sicher und gleichzeitig ungefährlich zu sein, erst relativ spät (im 2. Trimenon) eingesetzt werden. Die Problematik dieser direkten und indirekten Verfahren im Einsatz während der ersten drei Schwangerschaftsmonate liegt in dem nur gering angebotenen anatomischen Korrelat (diagnostische Unsicherheit) und in der Gefährlichkeit der Invasion (embryo-maternale Unsicherheit).

Vorausgegangene Überlegungen und folgende Aspekte haben zur Suche nach einer alternativen sicheren Diagnostik innert des ersten Trimesters geführt.

- je später die Darstellung eines Feten oder die Zellentnahme und ihre Aufbereitung im Verlauf der Schwangerschaft liegt, desto größer werden die mütterlichen Risiken für einen eventuell als nötig erachteten Abbruch der Schwangerschaft (25,162,167) .
- die wichtigste Indikation zur pränatalen Diagnostik mittels Amniozentese ist das erhöhte Alter der Mutter (124) . Mit dem Alter der Schwangeren steigt auch die Komplikationsrate im Falle eines Abbruchs (25) .

- ein langer Zeitraum zwischen Entnahme von Gewebe oder Zellen und dem Ergebnis, also ein langer Zeitraum diagnostischer Bearbeitung, belastet die Mutter, insbesondere wenn sie bereits Kindsbewegungen spürt und gegebenenfalls bei entsprechendem Ergebnis der Analyse einem Schwangerschaftsabbruch zustimmen soll (16,29,35,94,96) .

1.2. Ziel

So erschien es aus verschiedensten Überlegungen erstrebenswert, den Zeitpunkt der Entnahme kindlicher Zellen zu Analysezwecken in das erste Trimenon vorzuverlegen. In diesem Stadium der Organogenese war es bisher nicht möglich, komplikationslos Gewebsentnahmen direkt (Organzellproben) oder indirekt (Fruchtwasserzellen) zu entnehmen.

Mit seinem ihn umhüllenden Trophoblasten (Chorionzottenbäume) besitzt der Embryo aber eine Schicht, die auf weniger invasivem Weg zugänglich ist.

Diese Überlegungen führten uns, wie auch andere, dazu, nach einer sicheren Methode zu fahnden, um Chorionzotten zu entnehmen und sie geeigneten diagnostischen Verfahren zuzuführen zu können.

2. Embryonale Entwicklung des Trophoblasten

Grundlage für das Verständnis der Chorionzottenentnahmen ist die Entwicklung des Embryos, speziell die Entwicklung eines wichtigen Anteils von ihm, dem Trophoblasten.

Am 4. Tag der Embryonalentwicklung, nachdem die Zygote sich durch Furchung zu etwa 16 Blastomeren (Morula) entwickelt hat, dringt Flüssigkeit aus dem Uteruslumen in die Morula und drängt diese auseinander. So entstehen zwei Zellhaufen, eine innere Zellmasse (Embryoblast) und eine äußere Zelllage (Trophoblast). Die Blastozyste, die sich bei diesem Vorgang entwickelt, wird vom Trophoblasten umhüllt. Dieser differenziert sich dann vom 6. Tag der Embryonalentwicklung an in



einen zellulären Trophoblast, den Zytotrophoblast als innenliegender Zellschicht, und den außenliegenden Synzytiotrophoblast.

Der proliferierende Trophoblast dringt nach diesem Differenzierungsvorgang am 7. Tag mit Plasmafortsätzen in das Epithel der Uterusschleimhaut ein (superfizielle Implantation). Diese Einpflanzung ist am 12. Tag p.c. abgeschlossen. Die Blastozyste befindet sich nach dem Schluß des Endometrium-epithels vollständig in diesem maternalem Stroma.

Noch während der Implantation (ca. ab 8. Tag p.c.) entstehen aus einschmelzenden Herden im Synzytiotrophoblast Lakunen, die rasch zu einem kommunizierenden System konfluieren, wobei balkenförmiges Gewebe (Trabekel) die Lakunen umgibt.

Durch den immer weiter eindringenden Trophoblasten, der die endometrialen Blutgefäße arrodiiert sowie durch die prämenstruell herrschende erhöhte kapilläre Durchlässigkeit gelangt Blut in die Lakunen. Hiermit beginnt der uteroplacentare Kreislauf. Am 13. - 15. Tag p.c. proliferiert auch der Zytotrophoblast und es kommt zur synzytialen Verschmelzung.

Fingerförmige Trophoblastsporne schieben sich in die Trabekel vor und höhlen sie aus. Ab diesem Stadium werden die Trabekel als Primärzotten (synzytial und zytotrophal) und die Lakunen als intervillöse Räume bezeichnet.

Vom 15. Tag an verwandeln sich die Primärzotten in Sekundärzotten. Hierbei dringen von der dreischichtigen Membrana chorii (Synzytium, Zytotrophoblast, Bindegewebe) Mesenchymzellen vom extraembryonalen Mesoderm in die bis dahin rein trophoblastischen Placentarzotten vor. Die Stammzotten und kleinere Zottenäste werden von den mesodermalen Zellen bindegewebig ausgekleidet. Schon am 20. Tag p.c. sind kleine embryonale Blutgefäße im zentralen Zottenmesenchym nachweisbar, die sich weiter zu einem primitiven Kapillarnetz verbinden. Nach der Vaskularisation spricht man von Tertiärzotten. Zur gleichen Zeit kommt es an den Zottenspitzen des Zytotrophoblasten zur Proliferation und zum Vordringen dieser in den Synzytiotrophoblasten und das Endometrium. Dabei

entstehen sogenannte Haftzotten, die am Ende der 3. Woche p.c. eine schalenartige äußere Zytotrophoblasthülle bilden, welche den Chorionsack fest mit dem Endometrium verbindet.

Während bis zu diesem Zeitpunkt in bezug auf die Lakunenentwicklung und Entstehung eines Zottenbaumes keine wesentlichen Verteilungsunterschiede zwischen dem Implantationspol und den anderen Abschnitten zu finden sind, beginnt an dem uteruslumewärtigen Pol der Fruchtblase wieder eine Rückbildung der Zotten. Bis zur 8. Woche p.c. ist diese Regression jedoch gering und makroskopisch keine Polarisierung sichtbar. Man spricht deshalb auch von einem kapsulärem Chorion frondosum. Ab der 9. Woche p.c. ist die Ausdehnung des Chorionsackes soweit fortgeschritten, daß es durch das Zusammenpressen der Zotten zu einer schlechteren Vaskularisation kommt und ihre Degeneration zur Folge hat. Im Bereich der Decidua capsularis (Endometrium, welches sich um die Blastozyste schließt) bildet sich ein glatter Chorionbezirk (Chorion laeve) aus, der ab Mitte des 4. Monats p.c. zottenfrei ist. Im Gegensatz dazu kommt es im Bereich der Decidua basalis am Implantationsort weiterhin zu einer anhaltend starken Vermehrung und zu dichotomen Verzweigungen (Chorion frondosum). Diese Entwicklung setzt sich bis zum Ende der Schwangerschaft fort, wobei das Chorion frondosum scharf zum Chorion laeve abgrenzbar bleibt.

2.1. Voraussetzungen für die Chorionzottenentnahme

Für erfolgreiche Chorionzottenentnahmen und ihre Aufbereitung sind aus embryologischer Sicht folgende Aussagen bedeutsam.

- der Trophoblast ist embryologischer Genese und besitzt eine Zellschicht (Langhans-Zellen identisch mit Zytotrophoblastzellen des Zottenüberzuges), die mitotisch sehr aktiv sind.
- der günstigste Zeitraum zur Entnahme ist die 5. - 10. Schwangerschaftswoche p.m.. In diesem Zeitraum besitzt das Embryo die größte Anzahl der Zottenbäume. Der prozentual höhere Anteil der Langhans-Zellen am Trophoblast und außerdem die von Zytotrophoblastzellen besetzte Zottenoberfläche

kennzeichnen ebenfalls dieses Stadium. Zwischen der 14. - 18. Schwangerschaftswoche p.m. ist die Degeneration der Zotten abgeschlossen.

- der günstigste Ort der Entnahme ist der Bereich um die ursprüngliche Implantationsstelle, da schon ab der 5. Woche p.m. eine Rückbildung des Chorion laeve beginnt.
- in der Frühschwangerschaft ergibt sich ein günstigeres Verhältnis von versorgendem placentarem Anteil zum Feten als in späten Phasen, sodaß frühzeitige Entnahmen weniger Risiko für den Embryo bedeuten (Tabelle 1) .

(Lit.-Angaben zu 2 : 5, 10, 15, 37, 68, 84, 104, 111, 120, 176, 180)

Tabelle 1: Anteile des Trophoblasten während verschiedener Schwangerschaftswochen

	Schwangerschaftswoche		
	8.-10. SSW p.m.	18. SSW p.m.	38. SSW p.m.
von 1 g Placenta versorgte Fettmenge	0.18-0.36 g	1.44 g	6. g
von 1 m ² Zottenoberfläche versorgte Fettmenge	29.8 g	104.7 g	230.0 g
Zottenblüte	ca. 350	ca. 240	60 - 68
Anteil (%) fetaler Gefäßlumina	2.7	5.0	21.3
Zytotrophoblastanteil (Langhans-Zellanteil)	85 %	60 %	23 %
Mittlerer Zottendurchmesser aller Zotten	204 µm	108 µm	50 µm
Zottenvolumen/Placenta (cm ³)	5 - 18	63	273

(nach Becker o.a.: Die Placenta des Menschen, 1981)

3. Zytologisch-histologische Aspekte für die Nutzung von Trophoblastengewebe für die pränatale Diagnostik

Eine weitere Voraussetzung für eine schnelle Ersttrimester-diagnose besteht darin, gewonnene Zellen sicher zytologisch und histologisch erkennen, von maternalen unterscheiden, aufbereiten und kultivieren zu können.

Die ersten beschriebenen In-Vitro-Kulturen von placentaren Zellen wurden Mitte der zwanziger Jahre unternommen (206) . Mehrere Untersucher arbeiteten in den folgenden Jahren auf diesem Gebiet. Dabei zeigte sich, daß es hauptsächlich zwei Probleme waren, die die Arbeit und die Ergebnisse erschwerten: das langsame Wachstum der Zellen und die Schwierigkeiten der histologischen Unterscheidung der einzelnen Gewebe (85,183) .

Eine eingehendere Klassifizierung des Gewebes konnte ab 1959 vorgenommen werden. Bei meist von Spontanaborten (3. - 14. Woche p.m.) gewonnenen chorionalen Zellen konnte durch methodische Veränderungen eine Beschleunigung der kulturellen Wachstumszeit erreicht werden. Man beschränkte sich zu diesem Zeitpunkt noch auf die Auswertung chemischer Parameter und biochemischen Verhaltens (178,184) .

1965 wurden erstmals im Rahmen von Untersuchungen genetisch bedingter Anomalien bei Spontanaborten in größerer Anzahl Chromosomenanalysen nach Kultur fetalen, insbesondere trophoblastären Gewebes durchgeführt. Das Hauptinteresse der Autoren galt der Frage, wie häufig eine Chromosomenaberration in welcher Zeit der Schwangerschaft vorkommt. Hierbei wurden die kulturellen Techniken weiter verfeinert, was im wesentlichen zu einer noch kürzeren Wachstumszeit und größerer Identifizierungssicherheit führte (24,45,61,95,187) .

Ebenfalls das Interesse an der Verteilungshäufigkeit von Chromosomenanomalien führte dazu, daß die direkte Chromosomenanalyse zur Aufdeckung karyotypaler Veränderungen entwickelt und angewandt wurde (41,204) .

Bei umfangreichen Untersuchungen an induzierten Aborten wurde diese Methode speziell für die Chromosomenanalyse aus Chorionzotten eingesetzt (202,203) .

Durch die direkte Chromosomenaufbereitung ließen sich beiden Hauptnachteile der Kultur weitestgehend überwinden:

- die Kultur- und Analysedauer von etwa 2 - 4 Wochen reduzierte sich auf wenige Stunden.
- die Unterscheidung der Zellen und speziell die Erkennung der Langhanschen Zellschicht ist problemloser geworden, da es sich gezeigt hat, daß im Unterschied zu dem Synzytium und den Stromazellen die zytotrophoblastären Zellen eine entschieden stärkere mitotische Aktivität aufweisen (197) .

4. Pränatale Diagnostik (Betrachtung und Beurteilung verschiedener Verfahren)

4.1. Amniozentese

4.1.1. Entwicklung

Erstmals gegen Ende des letzten Jahrhunderts wurde beschrieben, daß Punktionsnadeln transabdominal in die Amnionhöhle eingeführt werden (103,134,157) . Dieser anfangs sehr umstrittene Weg blieb bis heute ein therapeutisches Verfahren zur Druckentlastung beim akuten Hydramnion (69,162) .

Die Anwendung der Fruchtwasserpunktion wurde erst nach der Entwicklung und der Einführung der Röntgenstrahlen in Form der Amniographie möglich (115) . Ein Einsatz der Amniozentese im Sinne der pränatalen Diagnose erfolgte frühestens ab 1950 in Fällen eines Morbus haemolyticus fetalis (13,14) .

Weitere entscheidende Schritte in der Entwicklung der Fruchtwasserentnahme folgten in den sechziger Jahren, welche hauptsächlich durch die in diesen Jahren enormen Fortschritte auf dem Gebiet der Zelldiagnostik bedingt waren (83,125) .

Die Möglichkeit der Geschlechtsbestimmung aus Zellen der amniotischen Flüssigkeit führte zur frühen Diagnostik und auch zur Prävention geschlechtsgebundener genetischer Erkrankungen (1,9,46,143,188) .

In den siebziger Jahren war die Amniozentese in der Gynäkologie schon als Routinemethode etabliert. Bis 1969 wurden über 8000 Amniozentesen beschrieben (105,125,126) .

Die Zahl der bis heute durchgeführten Fruchtwasserpunktionen ist nur schwer überschaubar. Seit ungefähr zehn Jahren wurden zahlreiche großangelegte Studien betrieben, in denen sich meist mehrere Untersucher kollaborativ zusammenschlossen, um die Gefahren des Eingriffes durch die Amniozentese einschätzen sowie begleitende Aussagen auswerten zu können.

4.1.2. Einsatzgebiet

Seit der allgemeinen Einführung der Amniozentese in die Frauenheilkunde umfaßt ihr diagnostisches Feld im Einsatz während des zweiten Trimenons hauptsächlich vier Schwerpunkte:

1. die chromosomale Analyse der kultivierten Fruchtwasserzellen
2. die enzymatische Analyse des Fruchtwassers einschließlich der gezüchteten Zellen
3. die alpha-1-Fetoprotein-Bestimmung (neuerdings auch die Bestimmung der AChE) aus nativem Fruchtwasser (169)
4. die Geschlechtsbestimmung bei geschlechtsgebundenen genetischen Erkrankungen

Als in rascher Entwicklung begriffener Methode muß als fünfter Schwerpunkt schon jetzt die DNA-Analyse aus Amnionzellen hinzugefügt werden (91,92,131) .

Weiterhin ist noch auf die diagnostischen Möglichkeiten der Fruchtwasseruntersuchungen der Spätschwangerschaft hinzuweisen (Rh-Imkompatibilität, Lungenreife, Reife des Feten).

4.1.3. Einsatzzeit

Die Auswertung der in Tabelle 2 aufgeführten Studien sowie weiterer Untersuchungen ergibt für die Amniozentese folgendes Gesamtbild hinsichtlich ihres Einsatzes:

- der Zeitraum, in der die Amniozentese durchgeführt werden sollte, ist die 15. - 20. Schwangerschaftswoche p.m..
Die 15. - 17. Woche p.m. ist bezüglich des Entnahmeerfolges als auch der zytogenetischen und biochemischen Prüfungen der übereinstimmend günstigste.

Folgende Faktoren sprechen gegen die Entnahme des Fruchtwassers vor der 15. Schwangerschaftswoche p.m.:

- das Fruchtwasservolumen ist relativ gesehen zu der benötigten Menge zu gering (unter 120 ml zu 10-20 ml) (10,176) . In der U.S.-Studie NHCID wurde jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen der aspirierten Flüssigkeit und dem Ausgang der Schwangerschaft einschließlich der fetalen oder neonatalen Mißbildungen gefunden. Weiterhin wurde festgestellt, daß die Fruchtwassermenge eine große Streubreite aufweist (118,128) .
- geringe Anzahl von abgeschilferten Zellen im Fruchtwasser.
- die Menge der lebenden kulturfähigen Zellen vor der 14. Schwangerschaftswoche p.m. ist gering, sodaß rein quantitativ ein Zuchterfolg nicht immer gegeben ist (60) .
- im ersten Trimenon der Schwangerschaft ist die Viskosität der Flüssigkeit im extraembryonalen Coelom erhöht, sodaß es zu Aspirationsschwierigkeiten kommt (168,181) .
- die alpha-1-Fetoprotein-Bestimmung ist erst nach der 15. Woche p.m. zuverlässig (98)
- der Uterus hat erst ab diesem Zeitpunkt die Größe erreicht, daß dieser transabdominal gut erreichbar ist (99) . Transvaginales Vorgehen ist mit einer hohen Fehler- und Komplikationsrate behaftet (143,168) .

Der Einsatz der Amniozentese zur Diagnose genetischer Erkrankungen nach der 20. Schwangerschaftswoche p.m. wird allgemein abgelehnt. Neben den rechtlichen Gründen (Straffreiheit eines Schwangerschaftsabbruches aus kindlicher Indikation bis zur 24. Woche - 1. Tag l.M.) stehen die medizinischen Überlegungen, eine Amniozentese mit ihren etwaigen 'therapeutischen' Konsequenzen nicht nach diesem Zeitpunkt durchzuführen.

In der Regel dauert es 2 - 4 Wochen, bis ein Kulturergebnis vorliegt und dann insgesamt 30 - 45 Tage bis zu einem Abbruch der Schwangerschaft (48,181) . Eine nach solch einem langem Zeitraum erfolgenden Unterbrechung der Gravidität unter der Voraussetzung des positiven Ergebnisses der Kultur ist natürlich mit einem enorm hohen Risiko verbunden. Dieses läßt sich allein schon aus der zunehmenden Größe des Objektes

erklären (24 SSW p.m.: SSL 210 mm, FL 45 mm, Fetalgewicht 600 g) (121,162) .

Neben den medizinischen Gründen gegen einen so späten Schwangerschaftsabbruch gehören auch die ethisch moralischen Bedenken. Denn durch die Möglichkeiten der Neonatologie können Feten schon unter einem Geburtsgewicht von 1000 g und einem Befruchtungsalter von 26 Wochen am Leben gehalten werden (71) . Wenn es durch den späten Einsatz der Amniozentese und/oder durch Fehlpunktionen oder Fehldiagnosen zu einer Verzögerung oder Wiederholung der Zellkultur kommen würde, wird die Grenze der Vertretbarkeit eines Schwangerschaftsabbruches für die Mutter, das Kind und nicht zuletzt für den Arzt leicht überschritten.

4.1.4. Risiken

Die Gefahren bei den Amniozentesen lassen sich auftrennen in fetale und maternale Risiken sowie in die Kombination beider. Das fetale Risiko setzt sich zusammen aus den spontanen Aborten, dem fetalen Tod, der Totgeburt (im angelsächsischen Sprachgebrauch in 'fetal loss' vereinigt) und anderen fetalen Komplikationen und Verletzungen.

Der fetale Verlust wird von den angegebenen Autoren mit einer Rate von 1.2 - 6 % angeführt. Die punktionsbedingte, also dem Verfahren zuzuschreibende Abortquote beträgt je nach Untersucher von 0.3 - 2.0 %. Im allgemeinen bezieht sich diese Rate auf einen Kontrollzeitraum bis 14 Tage nach der Punktion. Ein arithmetisches Mittel darf nicht gebildet werden, da der Begriff unterschiedlich verstanden und angewandt wird und im Gegensatz zu 'fetal loss' nicht klar definiert ist. Nach neueren Untersuchungen kann man davon ausgehen, daß die Amniozentese in den Händen Erfahrener ein punktionsbedingtes Risiko für den Feten unter 0.5 % mit sich führt.

Weitere Risiken für das Kind sind die erhöhte Frühgeburtshäufigkeit (s. Tabelle 2), der vorzeitige Fruchtwasserabgang und Verletzungen durch die Punktionsnadel.

Die Frühgeburtsfrequenz steht mit 3.3 - 8.2 % der angegebenen Fälle einer zu erwartenden Häufigkeit von 4 - 5 % gegenüber (162) .

Der vorzeitige Fruchtwasserabgang, das Fruchtwasserträufeln wird von den Autoren mit 0.1 - 1.4 % angeführt. Verletzungen des Feten durch die Punktionsnadel finden sich vereinzelt, meist in älterer Literatur (20,118) .

Als Risiko für Mutter und Kind wird die Infektion des Amnions angesehen. In 1 auf 1000 Fruchtwasserpunktionen muß damit bei transabdominalen Vorgehen gerechnet werden (100) .

Blutungen direkt nach der Amniozentese, wenn vorher keine bestanden, kamen in bis zu 4 % der untersuchten Fälle vor.

Die körperlichen Risiken für die Mutter sind gering. Es wurden Punktionen der Blase, Bauchdeckenhämatome, abdominelle Schmerzen und Bauchfellentzündungen beschrieben (124) .

Den Gefahren der Einschwemmung fetaler Erythrozyten mit folgender Sensibilisierung bei gegebener Rh-Konstellation wird mit routinemäßiger Anti-D-Prophylaxe begegnet (98) . Hierdurch wurden keine Nachteile bekannt.

Dem gegenüber hat man erst in jüngster Zeit das beträchtliche Ausmaß an selischer Belastung durch die Amniozentese für die Mutter erkannt (43,114,186) . Diese Tatsache wurde bezogen auf die lange Einsatzzeit der Amniozentese erst verhältnismäßig spät beschrieben im Vergleich mit den Anstrengungen, körperliche Auswirkungen und Schädigungen durch die Fruchtwasserpunktion zu untersuchen und zu dokumentieren.

Die Häufigkeit von Fehldiagnosen, sei es durch die Entnahme bedingt oder durch die zytogenetische Analyse und/ oder Aufbereitung, wird von den Autoren mit bis zu 0.6 % angegeben, wobei nach einigen auf dem Gebiet der Humangenetik tätigen Autoren allein die durch die maternale Zellkontamination (MCC) hervorgerufene Fehlerquote von 0.18 - 1 % betragen soll (11,78,97) .

Die Häufigkeit der nicht diagnostizierten Anomalien betrug

nach den Untersuchungen bis zu 5.7 % der Fälle.

4.1.5. Beurteilung

Die Amniozentese im Zeitraum zwischen der 15. - 20. Woche p.m. der Schwangerschaft ist eine genaue und sichere Methode zur Diagnose genetisch bedingter Anomalien und Erkrankungen mit einem geringen punktionsbedingten Risiko für die Mutter und das Kind.

Ihre Nachteile sind der späte Einsatz, die aufwendige Zellzucht, der etwaige späte riskante Schwangerschaftsabbruch und die mit dem späten Einsatz verbundene psychische Belastung der Mutter als auch des Vaters.

Untersucher	Jahr	Schwangersere mit Az	Erfolgreiche beurteilte SS	Fetal loss Studie	Kontrollen	Spontanabort Studie	Abort punktionen- bedingt	AZ wieder- holt	Sero- graphie	Frucht- wasser- abgang	Blutung	Früh- geburst	Diagnose nicht be- stätigt	nicht dia- gnostizierte Anomalie	Bemerkungen
Milunsky	1974	600	465	3.7 %			1.5 %	8.9 %	nein	0.3 %	0.3 %				
Galljaard	1976	6121	3462			1.4 %	0.3 %	4.3 %							
Simpson	1976	1020	1020	4.7 %				16.5 %	ja	1.3 %			0.5 %	4.6 %	meist sonographisch unterstützt Amnionitis n=2
NICHD	1976	1040	1036	3.8 %	2.2-3.7 %	0.9 %	1.5-1.9 %	13 %		1.1 %	1.1 %	7.7 %	0.6 %	2.0 %	keine Verringerung der Komplikationen durch Ultraschall
		K 978	K 978		3.2 %							6.2 %			
Knörr	1977	685	685				0.3 %	0.9 %	ja		4 %				
Daniel	1978	1000	900	1.8 %		0.9 %	1.1 %	6.2 %	ja				0.2 %		
Loeffler	1978	2397	2428	2.3 %			1.0 %- 1.5 %	11.0 %	[ja]		1.6 %		0.2 %	0.5 %	ultraschallunter- stützt
		K 2428	K 2420		1.2 %						0.5 %				
		ergänzt mit	1026	2.8 %	1.3 %				[ja]						
Henry	1978	1002	731	4.4 %		4.1 %		11.2 %	ja	0.8 %	0.8 %	8.2 %	0.3 %		
Reuskolb	1978	224	224	3.5 %			0.4 %		ja						
Poleni	1979	2068	1916	6.0 %				12.3 %					0.25%		vor Punktion 4.8% Abortrate
Boué	1979	1536	1039	4.1 %		1.8 %		2.0 %				4.6 %			
Golbus	1979	3000	2404			1.5 %	0.3 %		ja		1.2 %		0.5 %		
DFG Studie	1979	10331	6333	2.45%		1.8 %	0.6 %	5.2 %	ja	0.8 %	0.2 %	7.8 %	0.2 %	5.7 %	
Milunsky	1979	1829	1995	3.9 %		2.1 %	2.0 %		ja				0.1 %	1.7 %	
Crandall	1980	2500	1887			1.3 %			ja				0.36%		
Webb	1980	1010	1000	4.3 %		2.7 %		8.0 %					0.7 %		
Schmidt	1980	1000				1.5 %	0.6 %	2.0 %	ja	1.4 %	1.8 %				1 intrauterine Infektion
Squire	1982	2036	1805	3.7 %					ja			3.3 %	0.5 %	-0 %	
Schliensker	1984	1232	1163	3.5 %		2.1 %	0.8 %	2.6 %	ja	0.1 % n=2568	0.1 %	4.8 %	0.1 %	2.6 %	bei Blindpunktion 2.9 % Abortrate
Winter	1984	685	685	2.6 %				5.7 %	ja	1.2 %	0 %				

4.2. Fetoskopie

4.2.1. Entwicklung

Die Entwicklung der Fetoskopie begann 1954, als das erfolgreiche Einführen eines Endoskopes durch den Gebärmutterhals und die Inspektion der Feten in drei Fällen (14. - 18. SSW p.m.) berichtet wurde (199) . Eine grundlegende Arbeit über die Eigenbewegungen der 6 - 17 Wochen alten Embryos bzw. Feten und ihre Dokumentation auf dem Film gelang 1956 unter Zuhilfenahme eines flexiblen Instrumentes (Endoskop mit 10 mm im Außendurchmesser) , welches ebenfalls transzervical eingeführt wurde (121) . Die ersten transabdominalen Darstellungen der Feten gelang 1967 mit einem Amnioskop, das eine Faser-
glasoptik besaß (109) .

Die ersten Entnahmen von fetalem Blut und Biopsien fetaler Haut wurden in den Jahren 1970 - 1973 durchgeführt (85,168, 189,190) . Es zeigte sich, daß man bei der Wahl der Instrument den kleinkalibrigeren den Vorzug geben mußte, um die Verletzungsgefahr und die Abortinduktion so niedrig wie möglich zu halten. Zu diesem Zeitpunkt ging einer Untersuchung aber immer eine Laparotomie in Allgemeinnarkose oder Epiduralanaesthesie voraus. Die diagnostischen Erfolge waren aber noch unbefriedigend.

Erst ab 1974 wurde mit der Einführung eines in der Orthopädie entlehnten Instruments, dem Needlescop, die Methode ungefährlicher und in der Diagnostik sicherer (87,132) . Seit diesem Zeitpunkt wurden über 4000 diagnostisch-fetoskopische Untersuchungen durchgeführt (129) .

4.2.2. Verschiedene Methoden

Es sind im Laufe ihrer Entwicklung verschiedene Möglichkeiten für die Behandlung der Feten beschrieben worden. Man unterscheidet sechs unterschiedliche Verfahren.

4.2.2.1. Placentese (blind)

Vor dem Einsatz der Fetoskopie versprach die Placentese, die der Amniozentese ähnlich war, viel Erfolg (42,88) . Nach vorheriger Lokalisation mit Ultraschall wurde eine 19 - 20 gauge-Nadel transabdominal in den Bereich der Chorionplatte eingeführt. Nach erfolgreicher Punktion eines fetalen Blutgefäßes, die eine Blutung in die Amnionhöhle bedingt, wird die sich ergebende Mischung aus Blut und Fruchtwasser sofort aspiriert.

Man nahm jedoch von dieser Methode der Blindpunktion Abstand, nicht unbedingt aufgrund der relativ höheren fetalen Verlustrate gegenüber der aspirierenden Fetoskopie (hervorgerufen durch eine Hämorrhagie bei mehrmaligen Versuchen) , sondern weil es sich zeigte, daß die Kontamination des gewünscht reinen fetalen Blutes mit maternalen Blutzellen und/ oder Fruchtwasser bedeutend war.

Der Einsatz dieser Methode erfolgte hauptsächlich bei dem Befund einer Hinterwandplacenta. Sie konnte jedoch auch bei dem Vorliegen einer anterioren Lage der Placenta angewandt werden (12,26,74,113,149,150) .

4.2.2.2. Fetoskopie (Punktion der Gefäße der Chorionplatte)

Ein ähnliches Ziel, nämlich die Punktion der Chorionplattengefäße verfolgt die Blutentnahme mit dem Instrumentarium der Fetoskopie. (Die Placentese gehört von der Art des Instruments und Vorgehens eher zur Amniozentese, vom Ziel (Blutgewinnung) aber zur Fetoskopie, und wird daher von allen Autoren hierzu und ihrer Entwicklung gerechnet)

Nach Lokalisation der Placenta durch Ultraschall wird in der Regel ein Needlescop transabdominal eingeführt und in den Bezirk der Chorionplatte vorgeschoben. Nach Punktion eines Gefäßes wird unter Sicht das ausströmende Blut innerhalb des Fruchtwassers aspiriert. Durch die direkte Visualisation verminderten sich ungewollte, gefährdende Blutungen in die Amnionhöhle. Auch die Anzahl der fetalen Blutkörperchen

konnte die fetoskopische Entnahme gegenüber der Placentese gesteigert werden. Die überwiegende Indikation zur Anwendung dieser Technik war das Vorliegen einer Hinterwandplacenta. Trotzdem konnte diese Methode nach einiger Zeit des Trainings und gewisser Erfahrung auch bei bestehender Vorderwandplacenta angewandt werden (147,149,150) .

Grundsätzlich besteht jedoch, auch wenn durch die direkte Sicht vermindert, die Gefahr der fetomaternalen Blutung sowie die Möglichkeit einer Fehldiagnose durch die Anwesenheit mütterlicher Zellen.

4.2.2.3. Fetoskopie (Punktion der Gefäße des Nabelschnuransatzes)

Um dieses Problem zu umgehen bzw. herabzusetzen, wurde die Methode hinsichtlich ihres Abnahmeortes geändert. Unter Sicht wird dabei ein Nabelschnurgefäß (meist im Bereich des Nabelschnuransatzes) punktiert und fetales Blut angesaugt. Durch das relativ große Lumen und die geringe Beweglichkeit der Gefäße in diesem Bezirk gelingt die Aspiration mit verhältnismäßig großer Sicherheit. Auch die Gefahr maternaler Blutkontamination ist durch die Wahl der Entnahmestelle als sehr gering zu betrachten. Außerdem ist es bei Vorliegen einer Vorderwandplacenta technisch viel einfacher, die Nabelschnurgefäße zu punktieren als die Gefäße der Chorionplatte (113,147,149,150) .

4.2.2.4. Placentese (unter sonographischer Kontrolle)

Eine Verbindung der methodisch simplen Placentese mit der damit verbundenen kürzeren Verfahrenszeit und der Punktion der Nabelschnurgefäße mit ihrer Sicherheit, wurde ebenfalls erst in jüngerer Zeit beschrieben. Eine 20 gauge-Nadel wird dabei transabdominal unter sonographischer Führung in den Bereich der Insertion gebracht, wo ein Gefäß punktiert und sofort Blut aspiriert wird. Die Gefahren und Probleme dieser neuen Methode scheinen in den Händen geübter Untersucher geringer und die Resultate besser zu sein als bei fetoskopischen Nabelschnurgefäßpunktionen (30) .

4.2.2.5. Gewebsentnahmen.

Eine weitere diagnostische Variante im fetoskopischen Einsatz ist die direkte Entnahme fetalen Gewebes. Bisher wurden Erfahrungen mit unterschiedlichem Erfolg bei den Biopsien von der Haut und der Leber gemacht (8,57,107,137,139,146) .

Bei den Hautproben wird eine Biopsiezange innerhalb des Fetoskopes vorgeschoben und am Ort des Einsatzes mechanisch geöffnet und geschlossen. Die Leberbiopsie erfolgt durch Aspiration mit einer 19 gauge-Nadel.

4.2.2.6. Intrauterine Inspektion

Die endoskopische Prüfung der anatomischen Morphologie des Fetus, der Fetoskopie im eigentlichen Sinne, steht heute nicht in Konkurrenz zur Ultraschalldiagnostik, sondern ergänzt diese additiv. Als Routinemethode und auch allgemein in der klinischen Anwendung wird die Sonographiediagnostik als nicht invasiv und bisher nicht nachweislich gefährdend der betrachtenden Fetoskopie vorgezogen. Dieser bleibt die Identifikation von kleinen diskreten Struktur-anomalien (z.b. Fehlbildungen der Finger, Zehen und Ohren sowie Gesichtsspalten) und bestimmten Grenzfällen vorbehalten, da sie in der Regel schon ab der 15. Schwangerschaftswoche p.m. darüber Aufschluß geben kann. In dieser Zeit ist aufgrund der Größe des Fetus und seiner möglichen Mißbildungen der Ultraschalldiagnostik, die durch die optische Auflösung bisher noch stärker begrenzt ist, überlegen (138,150) .

4.2.3. Einsatzzeit

Die optimale Zeit für die Fetoskopie zur Visualisation ist die 15.- 18. Schwangerschaftswoche p.m. . Vor dieser Zeit erlaubt der verhältnismäßig kleine Uterus und das geringe Volumen des Amnionsackes ein solch invasives Verfahren nicht. Nach der 20. Woche p.m. ist wiederum das Fruchtwasser schon zu trübe, um eine sichere Inspektion durchzuführen. Auch die Größe des Fetus zu diesem Zeitpunkt erschwert die intrauterine Beobachtung. Die fetale Blutentnahme ihrerseits ist auf

die 17. - 20. Schwangerschaftswoche begrenzt, da in dieser Entwicklungsphase die Gefäße und das Blutvolumen ausreichend hinsichtlich der technischen Möglichkeit und der befriedigenden Auswertung sind. Vor dieser Zeit Blut zu entnehmen, empfiehlt sich auch aufgrund der erhöhten Blutungsneigung der punktierten Gefäße nicht, insbesondere bei dem damit proportional höheren fetalen Blutverlust bei Nabelschnurgefäßen (10) .

4.2.4. Einsatzgebiet

Die diagnostischen Schwerpunkte der drei großen Teilgebiete der Fetoskopie, der fetalen Blutentnahme, der Gewebebiopsien und der intrauterinen Inspektion des Feten, sind die Aufdeckung von Hämoglobinopathien und Hämophilien, von Ichthyosen und Epidermolysen, von Fehlbildungen und von einer Reihe seltener hereditär bedingter oder zumindest mitbestimmter Erkrankungen. Ferner besteht auch die Wahl des Fetoskopes im therapeutischen Einsatz als Bluttransfusionsinstrument bei schwerer Rh-Inkompatibilität (3,27,89,90,145,148,192) .

4.2.5. Risiken

Wie die Amniozentese ist auch die Fetoskopie ein invasives Verfahren mit Gefahren für die Mutter und das Kind. Die Infektion des Amnions, das Leck des Fruchtsackes sowie fetale und maternale Verletzungen sind in ihrer Art vergleichbar mit den Risiken der Amniozentese (144) . Der Fetoskopie eigen ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit der ungewollten Verletzung der Blutgefäße sowie eine nachfolgende Blutung fetal (Exanguination) oder maternal mit ebenso erhöhter Abortinduktion. Die fetale Verlustrate wird mit 0.6 - 11 % angegeben, je nachdem, ob ein kausaler Zusammenhang zu der Entnahme und ihrer Risiken gestellt wird oder überhaupt werden kann. Im Mittel liegt die Zahl bei ungefähr 5 %, wenn die zu erwartende Spontanabortrate, das besondere Risikokollektiv und die Erfahrung der Untersucher berücksichtigt wird (129) .

Weiterhin muß beachtet werden, welches der verschiedenen Verfahren angewandt wurde, da jedes aufgrund seines eigenen methodischen Vorgehens stark unterschiedliche Gefahren in sich birgt.

Das maternale Risiko ist als sehr gering anzusehen. Innerhalb der fetoskopischen Untersuchungen von 4000 Fällen ergab sich keine erhöhte Gefahr für die Mutter (129) .

4.2.6. Beurteilung

Der Vorteil der Fetoskopie im diagnostischen Einsatz gegenüber der Amniozentese erklärt sich aus dem beteiligten optischen System und der durch gezielte Biopsie und Blutentnahme hohen Aussagekraft bei bestimmten genetisch bedingten Erkrankungen.

Der Nachteil ist eindeutig im direkten Vergleich mit der Fruchtwasserpunktion das zehnfach höhere Risiko (fetal loss) und der, um diagnostisch sinnvoll zu sein, erst späte Einsatz während der Schwangerschaft.

Außerdem wird die Fetoskopie aus bestimmten Gründen (Risiken, Erfahrung des Untersuchers) bestimmten Zentren und wenigen spezialisierten Ärzten vorbehalten sein, sodaß dieses Untersuchungen in größerer Fallzahl (wie bei der Amniozentese) ausschließt.

Tabelle 3 : Fetoskopskope (Literaturübersicht)

Untersucher	Jahr	Patienten	Instrument	Methode	Punktions- gebiet	Fetale Blut- entnahme	Fetal loss	SS - Woche	Sero- graphie	pos. End- punktion	Bemerkungen
Kan	1974	19	Spinal needle	20 g	Placentese	58 %		18-22	ja		
Chang	1974	9	Spinal needle	20 g	Placentese	33 %		15-18	ja		
		4	Needlescope 1,7mm-27 g	Fetoskopie	CuS	100 %		13-20			
Hobbins	1976	29	Needlescope 1,7mm-27 g	Fetoskopie	CuS	90 %		16-22	ja		
		19	Spinal needle	20 g	Placentese	57,9 %		16-22	ja		
Rodeck	1980	170	Needlescope 1,7mm-27 g	Fetoskopie	NSAuS	95 %	3,0 % ge	18-23	ja		diese 28 Proben sind in den 170 v. 1980 enthalten
		28	Needlescope 1,7mm-27 g	Fetoskopie	NSAuS	68 %		15-17	ja		
Fairweather	1980	20	Needlescope 1,7mm-27 g	Fetoskopie	CuS	70 %	10,0 % un	16-23	ja	46 %	
		94	W.Harris needle	19 g	Placentese	76 %	11,0 % un	16-23	ja	76 %	
Ward	1981	157	Needlescope 1,7mm-27 g	Fetoskopie		81 %	11,0 % un	18-20	ja		
		43	nicht angegeben	Placentese	CB	100 %		18-20	ja		
Alter	1981	1252	nicht angegeben	Fetoskopie	NSAuS	97 %	5,2 % un	18-20	ja	86 %	diagnostischer Irrtum bestand bei 0,89 %
		604	nicht angegeben	Placentese	CB	96 %	6,5 % un	18-20	ja	77 %	
Rodeck	1982	100	Needlescope 1,7mm-26 g	Fetoskopie	NSAuS	99 %	6,0 % un		ja		
		114	Needlescope 1,7mm-26 g	Fetoskopie	NSAuS	100 %	4,0 % un		ja		
Brambati	1982	24	Needlescope 1,7mm-26 g	Fetoskopie	NSAuS	71 %		15-23			Experimentell Diagnostik
		22	Needlescope 1,7mm-26 g	Fetoskopie	NSAuS	100 %	4,5 % un	17-22			
Melacrou	1983	45	nicht angegeben	Fetoskopie		93,3 %					
Simoni	1983	64	Needlescope 1,7mm-26 g	Fetoskopie	NSAuS	80 %		18-22			Lymphozytunkultur
Daffos	1983	50	Spinal needle	20 g	Placentese	100 %	0 % ge	17-32	ja		Nabelvenendruckpunktion
Rodeck	1983	552	Needlescope 1,7mm-26 g	Fetoskopie	NSAuS	99,3 %	0,6-28 % ge	16-24	ja		Incl. Haut- und Leberbiopsie

Tabelle 4 : Fetale Heutbiopsien (Literaturübersicht)

Untersucher	Jahr	Patienten	Heutbiopsien unter Sicht	blind	Erfolg	Fetal loss	SS-Woche
Anton-Lembrecht	1981	1	6		100 %		21.
Löfberg	1982	13		71	34 %		16.- 21.
		5	20		100 %		17.- 20.
							21.- 29.

4.3. Radiographische Methoden

Die radiographische Darstellung des Embryos bzw. Feten im Mutterleib wurde erstmals 1930 erfolgreich durchgeführt (115). Durch in den Amnionsack injiziertes wasserlösliches Kontrastmittel konnten die Umrissse des Feten und nach einem gewissen Zeitraum auch sein gastrointestinaler Trakt sichtbar gemacht werden. Eine Weiterentwicklung bzw. Ergänzung dieser amniographischen Methode erfüllt die Fetographie, wobei lipidlösliches Kontrastmittel ebenfalls parazentrisch injiziert wird. Durch Adsorption des öligen Mediums an der Vernix caseosa werden fetale Oberflächenkonturen sichtbar (40).

Beide Methoden werden heute hauptsächlich im 3. Trimester angewandt (ausreichende Menge an Vernix caseosa und Anatomiekorrelat) und fast ausschließlich als Entscheidungshilfe bei unklaren Ergebnissen durch Amniozentese und Ultraschall benutzt. Nach Angaben der Autoren ist das Hauptproblem durch die Komplikationen mit der Nadeltechnik und der Injektion gegeben, weniger durch die Strahlung (53).

Ein Einsatz beider Methoden im Sinne der frühen pränatalen Diagnostik in den ersten 12 Schwangerschaftswochen schließt sich aufgrund des dann jedoch bestehenden hohen Strahlenrisikos und der geringen Aussagekraft aus.

4.4. Ultraschalldiagnostik

Die diagnostische Sonographie wurde in der Geburtshilfe erstmals 1957 eingesetzt (21,75). Obwohl die Methode in den ersten Jahren weitestgehend unbeachtet blieb, etablierte sie sich nicht nur aufgrund der weiteren technischen Verbesserungen (Real-time-Verfahren 1965; Grauwerttechnik; Multielementscanner 1975) doch zu einer wichtigen bildgebenden Methode in der Frauenheilkunde. Seit 1980 werden in der Bundesrepublik Deutschland als erstem Land der Welt im Rahmen eines Screening Programmes routinemäßig zwei Ultraschalluntersuchungen während jeder Schwangerschaft durchgeführt.

Im Sinne der pränatalen Diagnostik wird die Sonographie hauptsächlich als optisches Führungselement bei invasiven Verfahren wie der Amniozentese und der Fetoskopie ab der 15. Schwangerschaftswoche p.m. eingesetzt. In diesem Anwendungsgebiet hat sie sich aufgrund der durch sie möglich gewordenen großen Sicherheit hervorragend bewährt.

Vor diesem Zeitpunkt aber stößt auch die ansonsten glänzende bildgebende Methode an ihre Leistungsgrenzen. Zwar ist eine Fruchtanlage hiermit bereits ab der 5. SSW p.m., embryonale Strukturen ab der 7. Schwangerschaftswoche p.m. nachweisbar, und biometrische Messungen lassen sich ab der 8. - 9. Woche p.m. vornehmen, jedoch beschränkt sich das Spektrum der frühpränatalen Diagnosen auf wenige (Indikationskatalog) und dann auch nur auf den Nachweis einer Diskrepanz zwischen dem Normalen und dem Befund. Eine spezifische Diagnostik ist hiermit in diesem Zeitraum nicht möglich, umso mehr ist sie aber auch eine vor- und wegbereitende Methode zu weiteren, meist invasiven Untersuchungen (151) .

Die Domäne der Sonographie ist der Zeitraum der 16. - 20. SSW p.m. und der 32. - 36. SSW p.m., wie es auch in den Leitlinien der Mutterschaftsvorsorge empfohlen wird. Das zu diesem Zeitpunkt gegebene morphologische Korrelat bietet für den geübten Untersucher eine günstige und sichere diagnostische Basis zum Ausschluß von Mißbildungen (22,23,65,66,73,156,177) , jedoch ist gerade wiederum die Größe des Feten auch mitentscheidend für den Ausgang eines Schwangerschaftsabbruches.

Hinsichtlich der Gefahren der Methode an sich (Primärwirkungen: Wärme, Kavitation, Microstreaming; Biologische und chemische Wirkungen: Teratogenese, Mutagenese) kann heute davon ausgegangen werden, daß die Sonographie für den Menschen harmlos ist, wenngleich noch ein theoretisches und im Tierversuch nachgewiesenes praktisches Risiko bestehen bleibt (123,155) .

Das bildgebende Verfahren der Sonographie ist im ersten Trimenon der Schwangerschaft zwar anwendbar, doch als etablierte begleitende und führende Methode der wesentlichen vorgeburt-

lichen Untersuchungsverfahren liegt ihr Haupteinsatzzeitraum im zweiten und dritten Drittel der Schwangerschaft.

4.5. Maternale Blutproben

4.5.1. Trophoblastzellen

Schon 1893 konnte indirekt nachgewiesen werden, daß Trophoblastzellen hämatogen während der Gravidität in den maternalen Kreislauf übertraten. Bei genauester Untersuchung fand man trophoblastäre Zellen und sogar kleinste Zottenfragmente in den Lungenkapillaren einer an Eklampsie verstorbenen Mutter (79,163) . Im Jahr 1959 konnten erstmals freie Trophoblastzellen, die aus maternalem Blut gewonnen wurden, bildlich dargestellt werden (36) .

Durch weitere Arbeiten zeigte sich, daß diese kindlichen Zellen schon in der Frühschwangerschaft (6.SSW p.m.) in den mütterlichen Kreislauf übertreten. Größere Serien von Experimenten untermauerten diese These (135,141) .

Das Problem der Methode lag nicht in der Gewinnung der Zellen, sondern der isolierte Zelltyp brachte die Schwierigkeiten mit sich. Es handelt sich bei den deportierten Zellen nämlich um Synzytiotrophoblasten, die abgetrennt von ihrem Zottenbaum keine mitotische Aktivität mehr aufweisen und somit zur kulturellen Aufbereitung ungeeignet sind. Auch eine Nutzung zur Feststellung des Kerngeschlechtes ist wegen der kompakten Kernstrukturen nicht möglich (79) .

Zur frühpränatalen Diagnostik eignet sich deshalb diese Methode zum heutigen Zeitpunkt nicht.

4.5.2. Lymphozyten

Ähnliches Ziel einer pränatalen Vorhersage verfolgt die Gewinnung fetaler Lymphozyten, die während der Schwangerschaft in den mütterlichen Kreislauf übertreten. Im Jahr 1969 konnte dieser Lymphozytentransfer erstmals nachgewiesen werden. Es konnte gezeigt werden, daß schon ab der 14. bis zur 20.

Schwangerschaftswoche p.m. fetale Lymphozyten im peripheren Venenblut anzutreffen sind (193) . Auch die kulturelle Aufbereitung dieses Zelltyps war bzw. ist möglich. Vorhersagen bezüglich des zu erwartenden Geschlechts schwankten in ihrer Richtigkeit zwischen 48 % und 80 % (54,165) . Diese geringe prozentuale Aussagekraft ist auch der Grund, warum die Methode nicht aus der experimentellen Phase herausgekommen ist. Die Ursache der schlechten Ergebnisse liegt in der Schwierigkeit, fetale Lymphozyten von maternalen zu unterscheiden und zu isolieren. Fetale Zellen sind von variabler Morphologie und lassen sich nicht immer eindeutig zuordnen (164) . Außerdem kommt es zu falschen Ergebnissen, wenn aufgrund einer früheren Schwangerschaft noch Lymphozyten einer männlichen Geburt im maternalen Blut sich befinden und nun aber ein weiblicher Fetus ausgetragen wird. Weiterhin wurde ein Übertritt von embryonalen Lymphozyten während des ersten Trimenons bisher nicht nachgewiesen.

4.5.3. Beurteilung

Zum jetzigen Zeitpunkt können die Aussagen beider Zellgewinnungsmethoden aus dem mütterlichen Blut nicht klinisch verwandt werden, da einerseits eine kulturelle Aufbereitung nicht möglich ist, und andererseits die geringe Vorhersagekraft für eine pränatale Diagnostik und ihre möglichen Konsequenzen zu unsicher und damit zu gefährlich ist.

4.6. Endozervicaler Abstrich

Die Entnahme von Chorionzotten verfolgte erstmals eine 1971 beschriebene Methode (171) . Bei dieser ging man von der Überlegung aus, daß die zelluläre Zusammensetzung des endozervicalen Schleims nicht nur mütterlichen Ursprungs sei, sondern auch ein gewisser, wenn auch geringer Teil des Mukus aus exfoliierten Zotten bestehe.

Zur Entnahme benutzte man einen Wattetupfer, mit dem endozervical ein Abstrich gemacht wurde. Die erhaltenen Zellen wurden daraufhin mit der Fluoreszenzfärbung auf ihr Geschlecht

hin untersucht (Kern-/Geschlechtschromatin).

Die von verschiedenen Untersuchern angewandte Methode wies stark unterschiedliche Erfolge in ihrer Voraussagbarkeit des Geschlechts auf (Tabelle 5). 1975 wurde aufgrund der in ihrer Eindeutigkeit und Zuverlässigkeit schwankenden Ergebnisse ein Entnahmeanstrument entwickelt (ACE: antenatal cell extractor), das ohne Dilatation des Zervikalkanals und Anaesthesie sterile Probeentnahmen in dem Gebiet des inneren Muttermundes ermöglichte (141) . Die mit dem ACE durchgeführten Untersuchungen schienen in gewissen Maße erfolgreich zu sein, doch folgende Probeentnahmen durch andere Autoren bestätigten die positiven Ergebnisse nicht (49) .

Der Grund für die Mißerfolge und das Abwenden von dieser Methode liegt wiederum in der Art der gewonnenen Zellen selbst. Es handelt sich auch hierbei um abgeschilferten Synzytiotrophoblasten, der aufgrund seiner geringen mitotischen Aktivität zur Kultur wenig geeignet und für die zytologische Geschlechtsabklärung wegen der dichten Kernstruktur nur bedingte Aussagekraft besitzt. Außerdem sollte wegen der Gefahr einer möglichen Fehlinterpretation eine entscheidende Diagnose nicht gestellt werden (181) .

Tabelle 5: Endoserviceller Abstrich (Literaturübersicht)

Untersucher	Jahr	Patienten	Proben Abort	Instrument	Seridien- mination	Kultur	Chromosomen- analyse	SS-Stadium	Verwertbarer Erfolg	Bemerkungen
Shettles	1970	30		Wattcupfer	100 %			1.- 3. Trl	100 %	bis zum Erscheinen des Artikels gebären 10 Frauen
Babrow	1971	9		Wattcupfer					0 %	Geschlecht nicht voraus- sagbar
Warren	1972	50		Wattcupfer	100 %			1.- 3. Trl	100 %	
Goldstein	1973	38		Wattcupfer	0 %			1.- 3. Trl	0 %	
Tauji	1973	16	16	Wattcupfer	0 %	pos.	pos.	7.-12. W.	0 %	
Manuel	1974	20	20	Wattcupfer	[70%]			2. Trl	0 %	
Rhine	1974	36		Wattcupfer	82 %			1.- 3. Trl	82 %	
Varnet	1977	112	106	Wattcupfer	95 %			6.-12. W.	95 %	
Rhine	1977	76		ACE	18 %	54 %	26 %	1. Trl	18 %	keine Agrestheile, keine Dilatation
Amariwah	1978	71		Wattcupfer	55 %			1.- 3. Trl	55 %	
Rhine	1979	53	53	ACE	70 %	70 %	49 %	1. Trl	70 %	
		24		ACE		38 %		2. Trl		
Goldberg	1980	30	30	ACE	0 %	pos. n=12	pos. n=9	8.-13. W.	0 %	je zwei Proben

4.7. Chorionzottenentnahmen (Entwicklung bis 1982)

Über die ersten Versuche, placentares Gewebe auf invasivem Weg zu bekommen, wurde schon in den Jahren 1961 bzw. 1966 berichtet (4,6) . In drei Fällen einer Blasenmole wurden diese durch eine transabdominale Biopsie mittels einer Aspirationsnadel (wie bei der Amniozentese verwandt) und mikroskopischer Auswertung der erhaltenen Zotten überprüft. Insgesamt entnahm der südamerikanische Autor 50 Biopsien bei Schwangerschaften in der 10.- 14. Woche p.m.. Es traten während und nach den Untersuchungen keine Komplikationen (Blutungen-Infektionen) auf. Die Methode wurde als einfach, harmlos und sicher dargestellt. Dieses Verfahren wurde aber nicht weiter verfolgt. Insbesondere wurde wohl der Möglichkeit, damit fetale Zellen zur pränatalen Diagnostik zu gewinnen, zunächst nicht weiter nachgegangen.

Der Gedanke, Chorionzotten zur pränatalen Diagnostik zu gewinnen und zu nutzen, wurde erst wieder nach einigen Jahren von skandinavischen Untersuchern aufgegriffen (58,59,62,102, 119) . Die Technik und das Instrument unterscheiden sich deutlich von den ersten Biopsieversuchen auf diesem Gebiet. Ein verändertes Hysteroskop wurde transzervical in den Bereich des Chorion frondosum eingeführt, der Ort der Entnahme optisch identifiziert und anschließend biopsiert. Schwangerschaften bis zu der 20. Woche p.m. wurden untersucht und anschließend abgebrochen. Es zeigte sich, daß der Zeitpunkt der Biopsie sehr wesentlich den Erfolg der Methode bedingte. Embryonales und/oder maternales Gewebe wurde in fast allen Fällen erhalten. Die Gründe dafür, daß diese Art der Entnahme nicht weiter verfolgt wurde, war die hohe Komplikations- und induzierte Abortrate bedingt durch die Größe des Instruments (äußerer Durchmesser 6 mm) und die geringe Zahl der erhaltenen, verwertbaren Chorionzotten.

1975 berichteten chinesische Autoren über 100 erfolgreiche Chorionzottenentnahmen mit einem Instrument, welches aus einer Metallaspirationskanüle (äußerer Durchmesser 3 mm) und einem inneren Saugrohr bestand. Dieses wurde blind und ohne

Anaesthesie transzervical eingeführt und nach Erreichen des Entnahmeortes konnte mit einer 5 ml Spritze Gewebe angesaugt werden. Nach Aussage der Autoren wurde eine korrekte Geschlechtsbestimmung in 94 % der Fälle gemacht. Die Komplikations- und Abortrate war gering (32) .

Eine ähnliche aspirierende Technik wurde von englischen Untersuchern 1981/82 verwandt. Zum Einsatz kam eine Standard Medicut Kanüle (Kunststoffhohlnadel), mit der man ebenfalls transzervical Zotten im Bereich des Chorion frondosum entnahm. Mit dieser Methode erhielt man in allen Fällen Chorionzotten, jedoch war die Anzahl der Untersuchten gering (127,200) .

1982 berichtete ein sowjetisches Team von ihren guten Ergebnissen mit erstmals ultraschallgeleiteten embryoskopischen Zangenbiopsien (94) .

Die Versuche, Chorionzotten zu erhalten, wurde bis zu diesem Zeitpunkt hauptsächlich von zwei verschiedenen Verfahren bestimmt:

1. embryoskopische Entnahmen mit einer Biopsiezange/-messer (mit und ohne Ultraschall)
2. Aspirationsentnahme mit starrer / flexibler Hohlnadel (blind)

Da sich die Chorionzottenentnahmen mit den von verschiedenen Autoren angewandten Techniken nach genauer Beurteilung noch im Versuchsstadium befanden, die Ergebnisse und Erfolge recht unterschiedlich waren, schien es angezeigt, eigene Überlegungen anzustellen und eine Methode zu entwickeln, trophoblastäre Zellen technisch sicher zu gewinnen.

5. Eigene Untersuchungen

5.1. Embryoskopische Untersuchungen (1)

5.1.1. Ziel, Material und Methode

Um eine genaue Vorstellung und Bild von den tatsächlichen morphologischen Verhältnissen in der Frühschwangerschaft zu bekommen, wurden im Zeitraum von Januar bis August 1983 sieben endoskopische Voruntersuchungen durchgeführt (Tabelle 9: 1 - 7).

Nach vorangegangener gynaekologischer Untersuchung und Desinfektion der Vagina wurde das Endoskop vorsichtig transzervical eingeführt. Hierzu diente als Instrument ein Hysteroskop (Contact-Micro-Colpohysteroscope nach Hamou (äußerer Durchmesser 4 mm; Fa. Storz, BRD)).

Unter endoskopischer Sicht wurde versucht, embryonale Strukturen zu erkennen und Trophoblastgewebe im Cavum uteri optisch zu identifizieren. Ein Versuch, Chorionzotten zu entnehmen, wurde zu diesem Zeitpunkt noch nicht unternommen.

Die Vorversuche wurden an sechs Schwangerschaften zwischen der 8. - 13. Woche p.m. vorgenommen. Im Anschluß erfolgte eine Interruptio aus medizinischer bzw. eugenischer Indikation. In einem Fall handelte es sich um eine diagnostische Hysteroskopie mit einer CO₂-Insufflation. Das Alter der Frauen lag zwischen 17 und 42 Jahren.

5.1.2. Ergebnis

Das transzervicale Einführen des starren Instrumentes war in allen Fällen ohne Dilatation möglich. Die darauffolgende Visualisation wies unterschiedliche Ergebnisse auf. Es zeigte sich, daß eine gute Darstellung des Embryos in zwei von sechs Untersuchungen möglich war. Einzelne Strukturen des Kindes (Hände, Arme, Kopf) waren hierbei gut sichtbar. In drei von

sechs Endoskopen konnten die Vasa umbilicalia eindeutig erkannt werden. Wesentlich für die weiteren Untersuchungen waren jedoch die Ergebnisse über die morphologischen Substrate an und außerhalb der embryonalen Amnionhöhle. Trophoblastgewebe konnte bei den sechs Schwangerschaften in allen Fällen gut erkannt werden. Abhängig von der Schwangerschaftswoche war das Chorionzotengewebe unterschiedlich stark ausgeprägt, wobei jedoch aufgrund der geringen Fallzahl keine eindeutige temporale Zuordnung des Maximums an trophoblastären Textus gemacht werden kann. Das gesamte Verfahren nahm pro Patientin bis zu vierzig Minuten in Anspruch; eine genaue Visualisation des Embryos war nach ca. 20 Minuten möglich. Um die durch die optische Darstellung erhaltenen Informationen zu überprüfen, erfolgten bei einer ausgewählten Schwangeren mehrere Probeentnahmen mit einer Biopsiezange (s.5.2.2.) nach dem Abbruch in vitro. Es wurde in der Struktur biopsiert, die sich schon in vivo makroskopisch als Chorionzotten erkennen ließen. Die Proben, die zur histologischen Aufbereitung übergeben wurden, enthielten chorioepitheliäres Gewebe. Eine sich anschließende kulturelle Züchtung dieser Zotten war erfolgreich.

5.1.3. Beurteilung

Durch die Vorversuche konnte gezeigt werden, daß trophoblastäres Gewebe in dem für die pränatale Diagnostik interessantem Zeitraum optisch darstellbar ist und die Möglichkeit naheliegt, dieses durch ein Biopsieverfahren zu entnehmen. Weiterhin ist von Bedeutung, daß ein Instrument mit einem Durchmesser von 4 mm ohne Schwierigkeiten und ohne vorherige Dilatation transzervical einführbar ist.

5.2. Chorionzottenentnahmen I (2)

5.2.1. Ziel

Die studierten embryologischen Verhältnisse im ersten Trimenon der Schwangerschaft, Erfahrungen anderer Voruntersucher sowie die ersten praktischen Ergebnisse verlangen die Neuentwicklung oder Neuverwendung eines Instrumentes, welches die Aufgabe erfüllt, Chorionzotten sicher und schnell zu erhalten.

Folgende Forderungen stellen sich dabei an das Instrument:

- es muß eine ausreichende Anzahl der Chorionzotten aufnehmbar sein; diese muß so groß sein, daß möglichst ein zweites Vorgehen vermieden wird
- der Durchmesser des einzuführenden Teils des Instrumentes muß gering sein, damit eine schmerzhaftere Dilation der Zervix umgangen wird. Das Verfahren könnte somit auch ambulant und ohne Anaesthesie durchgeführt werden
- die Länge des Instrumentes muß ausreichend sein, um zum Ort der Biopsie (Chorion frondosum) zu gelangen
- die Zeit, die das Verfahren benötigt, sollte durch rasches Einführen und Entnehmen des Gewebes kurz gehalten werden
- leichte Handhabung durch eine Person
- während der Versuche sollte es möglich sein, im Rahmen der Klinik das Gerät leicht zu sterilisieren
- bei etwaiger späterer ultraschallgeleiteter Biopsie sollte das Instrument echogebend oder dahingehend leicht umrüstbar sein .

5.2.2. Material und Zeitraum

Im Zeitraum vom 30.09.1983 bis 06.12.1983 wurden in einer Münchener Privatklinik 34 Chorionzottenentnahmen bei neun Patientinnen mit verschiedenen Entnahmeinstrumenten durchgeführt, bei denen direkt im Anschluß eine Interruptio aus medizinisch-sozialer Indikation vorgenommen wurde (Tabelle 9:

8 - 16) .

Die Schwangerschaften waren zwischen 8 und 14 Wochen p.m. alt. Das Alter der Frauen betrug zwischen 18 und 31 Jahren.

Als Entnahmemittel wurden folgende Instrumente ausgewählt und verwandt:

1. Ein Kunststoffkatheter mit einer Gesamtlänge von 38.8 cm und einer kalibrierten Einzentimeterkennzeichnung auf 30 cm. Der äußere Durchmesser ist 10 Charrier gleich 3 mm groß. Die ovale Aspirationsöffnung nimmt eine Fläche von ca. 5 mm² ein und befindet sich seitlich 2 mm von der Spitze des Katheters entfernt. Im Ausschnitt beträgt die Tiefe der Öffnung 1 mm. Der Anfang des Instrumentes ermöglicht die Aufnahme einer Einmalspritze mit Luer-Ansatz.
2. Ein Kunststoffkatheter (wie 1) mit folgenden veränderten Maßen. Der äußere Durchmesser beträgt 8 Charrier gleich 2.3 mm. Die ovale Aspirationsöffnung weist eine Fläche von ca. 4 mm auf.

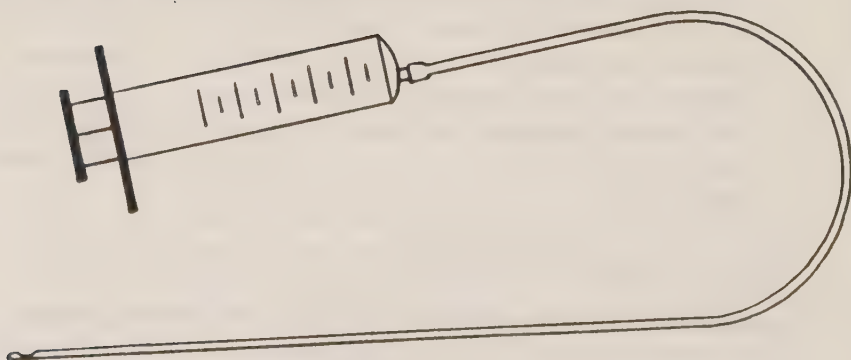


Abbildung 1 : Kunststoffkatheter mit 8 mm bzw. 10 mm Ovaleöffnung

3. Eine Metallpunktionshohlnadel mit schräg verlaufender schneidender Spitze und innen geführtem, eng anliegendem Metallmandrin zur Gewebeaufnahme. Das Instrument weist in geschlossenem Zustand eine Gesamtlänge von 24.5 cm auf. Die einzuführende Schneidekanüle mit eingezogenem Mandrin ist 15.3. cm lang (geöffnet 17.7 cm). Der äußere Durchmesser der Hohlnadel beträgt 1.5 mm, der Durchmesser des Aufnahmemandrins 1.0 mm. Die Entnahmeöffnung ist 4.5 mm von der Spitze entfernt und weist eine Länge von 2 cm auf. Der Rauminhalt dieser bei Schluß bestehenden Biopsiekammer beträgt annähernd 18 mm³. Das Instrument (Tru Cut) wird in der Urologie zur transrektalen Prostatabiopsie verwandt. Da es in originalem Zustand eine scharfe Spitze besitzt, wurde diese für unsere Zwecke rund geschliffen.

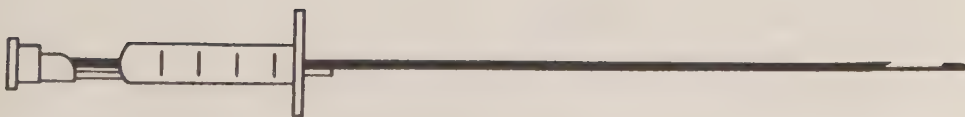


Abbildung 2 : Punktionsnadel (Tru Cut)

4. Eine Biopsiezange mit länglichem Löffelmaul und zentralem Dorn (Alligatorbiopsiezange) mit einer Gesamtlänge von 176 cm (Das Instrument, welches aus dem Bereich der bronchoskopischen Untersuchungen entliehen wurde, konnte für diese Versuche nicht gekürzt werden) . Das Löffelmaul besitzt einen äußeren Durchmesser von 2.3 mm; komplett geöffnet beträgt der Abstand zwischen der Spitze der beiden Biopsieklappen 7 mm (s.a. 38) .



Abbildung 3 : Alligatorbiopsiezange (geöffnet)

5.2.3. Methode

Die Biopsien und der darauffolgende Schwangerschaftsabbruch wurden in Allgemeinaesthesia vorgenommen. Die Patientinnen wurden wie zu einer instrumentell-operativen Interruptio vorbereitet (Desinfektion; Narkosevoruntersuchung). Bei den neun Frauen wurden die verschiedenen Instrumente eingeführt und die Biopsie vorgenommen. Es erfolgte vorher keine Dilatation der Zervix. Die Instrumente wurden jeweils blind soweit vorsichtig eingeführt, bis ein Widerstand spürbar und das weitere Einführen behindert wurde.

Die Kunststoffkatheter 1 und 2 waren jeweils mit einer 10 ml Einmalspritze verbunden, in denen sich wiederum jeweils 5 ml einer 0.9 %igen Kochsalzlösung befanden. Nach Einführen und Erreichen des vermeintlichen Entnahmeortes wurden die 5 ml Natriumchloridlösung zügig abgegeben, um gleich im Anschluß daran kräftig zu aspirieren. Nach dieser Saugbiopsie konnte der Kunststoffschlauch aus dem Zervicalkanal herausgezogen werden. Die Flüssigkeit mit dem aspirierten Gewebe wurde daraufhin in ein mit Formaldehyd gefülltes Probengefäß (40 ml) gespült.

Anschließend konnte die dritte Gewebeentnahme mit dem "Tru Cut" unternommen werden. Nach dem vorsichtigen Einführen des Instrumentes mit geschlossener Biopsieöffnung bis zum spürbaren Widerstand wurde der Entnahmebereich des Mandrins aufgeschoben und gleich wieder geschlossen. Dann konnte das Instrument wieder ausgeführt werden und die Biopsiekammer wurde in einem mit Formaldehyd gefüllten Probenglas geöffnet, sodaß sich das gewonnene Gewebe herauspülte.

Als letztes wurde das vierte Instrument, die Alligatorbiopsiezange, eingeführt. Am Entnahmeort konnte über die Entfernung das Löffelmaul geöffnet und wieder geschlossen werden. Auch hierbei schloß sich an die Biopsie eine Abgabe des Gewebematerials an das verwandte Medium an.

Nach diesen Entnahmen erfolgte eine für den Schwangerschaftsabbruch notwendige Dilatation des Zervicalkanals und daraufhin die instrumentell-operative Ausräumung mittels einer Vakuunkürette.

Eine mit der Saugkurette erhaltene Gewebeinheit wurde als Kontrollprobe in 8 Fällen verwandt.

Die erhaltenen Proben wurden nach dem Verfahren im Formalin zur mikroskopisch-histologischen Aufbereitung und Überprüfung gegeben.

5.2.4. Ergebnis

Die Untersuchungen mit den von uns vorgeschlagenen Instrumenten wiesen unterschiedliche Ergebnisse auf. Es zeigte sich zwar, daß eine Gewebeentnahme in fast allen Fällen bei nur einmaliger Biopsie möglich war (88 %), doch die histologische Überprüfung der Zellen reduzierte den Erfolg, Chorionzotten gewonnen zu haben, auf 20.6 %.

Eine eindeutige signifikante Bevorteilung eines der Instrumente ist aus dem Ergebnis nicht erkennbar. Geringfügig bessere Resultate bei den biopsierten Zotten erzielten die aggressiveren Instrumente (Tru Cut; Alligatorbiopsiezange).

Die makroskopische Messung der Gewebeeinheiten ergab differente Längen von 1 - 12 mm, aber auch hier ist eine signifikante Gewichtung zugunsten eines der Instrumente nicht entstanden. Als Problem erwiesen sich die Unterschiede zwischen der makroskopischen Überprüfung und der histologischen Kontrolle. In der Mehrheit der Proben schienen Chorionzotten makroskopisch erkennbar, jedoch mikroskopisch nicht nachweisbar.

Eine Tendenz, daß bei mehrmaligen Einführen und Biopsieren die nachfolgenden Instrumente geringere Mengen an Gewebe und/oder Chorionzotten enthielten, konnte nicht gesehen werden.

Weiterhin ist bemerkenswert, daß in 75 % der Fälle (n=8) eine Übereinstimmung zwischen den Chorionzotten (erhalten oder nicht) und der Kontrollbiopsie bestand. Unter der Annahme, daß die Gewebekontrolle als Maßstab gilt (es wurde jeweils

eine große Einheit der Choriontextur entnommen) und keine Chorionzotten nachweisbar sind (z.B. degeneriert), verbessert sich das Resultat, trophoblastäres Gewebe bei einer der vier von acht Untersuchungen gewonnen zu haben, auf 87.5 % .

Eine Zuordnung des Biopsieergebnisses zu den jeweiligen Schwangerschaftswochen ist nicht möglich, da von vornherein ein nur bestimmtes Patientengut in Frage kam (Schwangerschaften vor Interruptio mit dem entsprechenden Schwangerschaftsalter).

Die Zeit, die die einzelne Biopsie in Anspruch nahm, ist aufgrund der Tatsache, daß die Entnahmen innerhalb des gesamten Vorgehens eines Schwangerschaftsabbruches eingeschlossen war, nicht eindeutig bestimmbar. Die vier aufeinanderfolgenden Zottenbiopsien benötigten jedoch immer unter 10 Minuten.

Bei 34 durchgeführten blinden Trophoblastenbiopsien kam es während der Untersuchung zu keinem Zwischenfall oder Komplikation. Bei einer Schwangeren kam es im Anschluß an die Entnahme und dem Abbruch zu einer Infektion, deren eigentlicher Auslöser im nachhinein jedoch nicht eruierbar ist.

Eine erkennbare Schädigung der Amnionhöhle erfolgte nicht. Keine der Biopsien enthielt Amnionepithel.

Tabelle 6 : Chorionzottenentnahmen I (Ergebnisse)

Instrument	Versuche	Gewebe erhalten		Chorionzotten erhalten		Makroskopisch Zotten	
1. Asp 8/10	9	6	67 %	2	22 %	3	33 %
2. Asp 8/10	9	9	100 %	1	11 %	4	44 %
Tru Cut	8	8	100 %	2	25 %	4	50 %
Alligator	8	7	87 %	2	25 %	1	12 %
gesamt	34	30	88 %	7	20.6 %	10	29 %

5.2.5. Beurteilung

Der wesentliche Grund für den nur geringen Erfolg unserer Chorionzottenentnahmen I ist, daß die Untersuchung blind, also auch nicht ultraschallgeleitet, durchgeführt wurde. Obwohl die Technik der Einführung des Instrumentes immer gleich vollzogen wurde, wußte man bei der Blindbiopsie nie, in welchem Gebiet der embryonalen Einheit man die Probe entnahm. Die Zufallswahrscheinlichkeit, in das maßgebende Chorionzottenareal (Chorion frondosum) bei den auch in bezug auf den Implantationsort verschiedenen Schwangerschaften zu gelangen, spielt hierbei eine zu große Rolle. Weiterhin ist es bedeutsam, daß die Kunststoffkatheter wegen ihrer relativ großen Flexibilität bezogen auf die geleitete Einführung und der Entnahme einer zu großen Unsicherheit unterliegen (zb. Abknicken).

Die gestellten Ziele an das Instrument und das Verfahren konnten nur zu einem geringen Teil erreicht werden:

- die Anzahl der Chorionzotten bei erfolgreicher Entnahme war in jedem Fall ausreichend für eine kulturelle oder zytogenetische Aufbereitung
- der Durchmesser der Instrumente (1.5 - 3 mm) konnte gering gehalten werden. Da die Untersuchung in Allgemeinanaesthesie durchgeführt wurde, läßt sich hinsichtlich der Schmerzauslösung bei den Patientinnen keine Aussage treffen. Bedeutend ist jedoch, daß keine Dilatation notwendig war
- die Länge des Instrumentes war ausreichend
- die benötigte Zeit war gering und die Instrumente konnten von einer Person gehandhabt werden
- aufgrund der Routineanwendung der Instrumente in anderen klinischen Fachbereichen war die Sterilisation leicht möglich
- die metallernen Instrumente 'Tru Cut' und die Alligatorbiopsiezange sind unter Ultraschall (in diesem Versuch nicht angewandt) gut sichtbar. Bei den flexiblen Kunststoffkathetern könnte ein echogebender Streifen eingearbeitet werden

Das eigentliche Ziel, sicher und in jedem Fall Chorionzotten zu erhalten, wurde nicht erreicht.

5.3. Chorionzottenentnahmen II (3)

5.3.1. Ziel

Unsere Ergebnisse und Erfahrungen aus Versuchsteil 2 (Chorionzottenentnahmen I) führten zu folgenden Überlegungen und Konsequenzen:

Die Chorionzottenentnahmen müssen ultraschallgeleitet durchgeführt werden. Von dem Einsatz des biopsierenden Endoskopes (direkt unter Sicht) nahmen wir Abstand, da die Vorversuche zeigten, daß es zu Schwierigkeiten mit der eingesetzten Optik kommen kann (Feuchtigkeitsbeschlag, Schmierbelag). Außerdem ist der zeitliche und technische Aufwand hierbei größer als bei den Katheter- und Nadelbiopsien. Für die ultraschallgeleitete Diagnostik spricht auch, daß der Trophoblast schon ab der 5. Schwangerschaftswoche je nach Ultraschallgerät und Erfahrung des Arztes darstellbar ist. Da die Ultraschalldiagnostik in der Gynaekologie mittlerweile routinemäßig angewandt wird, beherrschen die für die Zukunft in Frage kommenden Untersucher diese Technik im allgemeinen besser als die endoskopischen Verfahren.

Die beiden Instrumente sind, wie unsere Versuche gezeigt haben, zu Gewebsentnahmen in embryonalen Strukturen gut nutzbar. Ein Nachteil ist, auch wenn unsere Ergebnisse dieses nicht bestätigen konnten, da im Anschluß an die Entnahme sogleich der Schwangerschaftsabbruch erfolgte, die mögliche Verletzung des Amnionepithels durch die aggressiven Biopsieöffnungen. Aus diesem Grund wurden die Instrumente von uns nicht weiter verwandt. Der Kunststoffkatheter, von uns mit zwei verschiedenen großen Aspirationsöffnungen benutzt, besitzt den Nachteil zu großer Flexibilität. Auch wenn ein Obturator den Schlauch führen und an den Ort der Entnahme bringen würde, besteht die große Wahrscheinlichkeit, daß der Katheter nach Entfernen des Mandrins seine vorbestimmte Lage ändern würde. Da sich die Biopsieöffnung nur an einer Seite des Instrumentes befindet, wird die Möglichkeit einer entscheidenden Lageänderung (hierbei in drei Ebenen) vergrößert.

Als Konsequenz aus den Ergebnissen und Erfahrungen des zweiten Versuchsteils wurden folgende Forderungen an das Instrument und das Verfahren gestellt:

- die Trophoblastbiopsie wird ultraschallgeleitet
- ein anzuwendender Kunststoffkatheter soll relativ zu den vorbenutzten Entnahmeschläuchen starr sein. Seine Biopsieöffnung soll sich am Ende und nicht seitlich befinden
- das Instrument soll mit einem Mandrin bestückbar sein oder an sich schon echogebend sein
- eine gewisse Beobachtungszeit von einigen Tagen soll sich zwischen der Biopsie und dem Schwangerschaftsabbruch befinden, um eine Aussage über die Komplikationen, die durch die Methode bedingt sind, zu bekommen
- die Untersuchung soll ohne Anaesthesie ausgeführt werden

5.3.2. Material und Zeitraum

Im Zeitraum vom 09.12.1983 bis zum 07.03.1984 führten wir in Zusammenarbeit mit einer Privatklinik bei 14 Frauen, die sich zu einem Schwangerschaftsabbruch entschlossen hatten, insgesamt 45 Trophoblastenaspersionsentnahmen durch (Tabelle 9: 17 - 30). Die Frauen befanden sich zwischen der 5. und 10. Schwangerschaftswoche p.m. und einem Lebensalter von 18 bis 41 Jahren.

Als Instrument wurde ein 17 cm langer Polyäthylenkatheter (Portex) benutzt, der einen Durchmesser von 1.5 mm aufweist und ein offenes Ende besitzt. Ein biegbarer Kupfermandrin kann leicht in diesem Kunststoffkatheter bewegt werden. Am einen Ende des Entnahmeschlauches ist der Anschluß einer Einmalspritze möglich. Dieses Biopsieinstrument wurde von uns angewandt, bis im weiteren Verlauf ein Portexkatheter zur Verfügung stand, mit dem eine andere Arbeitsgruppe (130) bereits gute Erfahrungen erzielt hatte.

5.3.3. Methode

Es wurde bis auf bei zwei Frauen (Tabelle 9: 17 + 18) ohne Narkose biopsiert. Bei diesen beiden ersten Entnahmen der Versuchsreihe schloß sich noch sofort an die Biopsie der Schwangerschaftsabbruch an.

Vor und nach der Untersuchung erfolgte grundsätzlich eine Ultraschalldarstellung der Fruchtanlage hinsichtlich der Lage (Implantationsort) und der Unversehrtheit. Auch während der Untersuchung wurde das Entnahmeverfahren sonografisch kontrolliert.

Nach der gynäkologischen Inspektion und Palpation der vor dem Termin zu der Interruptio einbestellten Frauen (n=12) wurde die Vulva, die Vagina und die Zervix mit Povidon-Jod desinfiziert. Der Aspirationskatheter mit dem gebogenem Mandrin wurde transvaginal-transzervical soweit eingeführt, bis das Ultraschallbild die Katheterspitze im Bereich des Chorion frondosum zeigte. Möglichst ohne Lageänderung des Instrumentes wurde der Obturator entfernt und eine 20 ml Einmalspritze am Polyäthylenschlauch befestigt. Ein Unterdruck (5 - 10 ml auf der Spritzen-skala) erzeugte eine sichtbare Bewegung der Zotten in Richtung Katheterspitze. Unter Beibehaltung des Soges wurde der Katheter entfernt.

Das aspirierte Material wurde sogleich von anwesenden Zytogenetikern mikroskopisch untersucht, sodaß hinsichtlich des Erfolges, Chorionzotten erhalten zu haben, eine direkte Kontrolle möglich war. Die Proben wurden dann teils zytogenetisch, (Direkte Chromosomenanalyse) als auch kulturell aufbereitet (166).

Nach den Biopsien wurde im zeitlichen Abstand von 1 bis zu 11 Tagen der Schwangerschaftsabbruch durchgeführt.

5.3.4. Ergebnis

Bei den insgesamt 45 durchgeführten Entnahmen waren 21 Chorionproben (46 %) im Sinne erhaltener Zotten erfolgreich. Eine dieser Biopsien erbrachte nur geringe Anteile an trophoblastären Zellen, sodaß eine Direktpräparation nicht möglich war (DCA). In diesem Fall reichte aber das Material für eine kulturelle Aufbereitung trotzdem aus.

Bei insgesamt 24 Aspirationen gelang eine Gewebsentnahme (inclusive der Zottenentnahmen). Weitaus günstiger ist das Ergebnis der positiven Biopsien pro Patient. Die Chorionzottenversuche bestanden aus bis zu maximal 6 Einzelaspirationen (im Durchschnitt 3 Biopsien pro Patient). Von 14 Schwangeren konnte in 10 Fällen eine für die direkte Chromosomenanalyse und die Kultur ausreichende Anzahl an Zotten gewonnen werden. Bei vier Frauen (Tabelle 9: 22,23,28,29) wurde trotz mehrmaliger Versuche kein Gewebe aspiriert. Die vor der Entnahme ausgeführten sonographischen Darstellungen ergaben bis auf eine Ausnahme (Tabelle 9: 23) bei allen Frauen eine intakte Schwangerschaft (n=12). In diesem Fall zeigte das Ultraschallbild schon vor der ersten Entnahme eine deformierte Fruchthöhle, und kindliche Herztöne konnten nicht mehr nachgewiesen werden. Da die embryonalen Strukturen aber sichtbar waren, wurde in diesem Fall ausnahmsweise sechsmal biopsiert. Es konnte nur sehr wenig, unter dem Mikroskop nicht zuordnungsbares Gewebe gewonnen werden. Der am folgenden Tag durchgeführte Schwangerschaftsabbruch mit der Vakkumkürette bestätigte den Verdacht eines verhaltenen Aborts.

Die Ultraschalluntersuchung kurz vor der Interruptio graviditatis ergab in zwei Fällen eine Veränderung im Vergleich zu der Voruntersuchung.

Bei einer 37jährigen Patientin (Tabelle 9: 19) kam es im Anschluß an die Trophoblastengewinnung zu einer periodenstarken Blutung. Die nach sieben Tagen durchgeführte sonographische Überprüfung zeigte keine intakte Gravidität mehr. Bei der Kurettage wurde reichlich nekrotisches Material abgesaugt.

Tabelle 7 : Chorionzottenentnahmen II (Ergebnisse 1)

Patient	Kontrollzeitraum (in Tagen)	Schwangerschaft vor Entnahme (CVS)	Schwangerschaft vor Interruptio	Komplikationen (Bemerkungen)
17	top	intakt	intakt	
18	top	intakt	intakt	
19	7	intakt	missed abortion	periodenstarke Blutung zwei Tage nach der Entnahme
20	7	intakt	intakt	Konstellation 45,X0, leichte Blutung direkt nach CVS
21	11	intakt	intakt	
22	2	intakt	abortus incipiens	selbständige Öffnung des Zervicalkanals bis Hegar 9, Schmierblutung
23	1	V.a. missed abortion	missed abortion	Diagnose missed abortion
24	2	intakt	intakt	
25	1	intakt	intakt	
26	1	intakt	intakt	leichte Blutung
27	2	intakt	intakt	leichte Blutung
28	2	intakt	intakt	leichte Blutung
29	9	intakt	intakt	

Tabelle 8 : Chorionzottenentnahmen II (Ergebnisse 2)

Entnahmen	Gewebe erhalten	Chorionzotten gewonnen	
45	24 (53%)	21	(46%)
Patienten	Chorionzotten gewonnen	Abort	Komplikationen (n=12) Blutung
14	10 (71%)	2 (16%)	4 (33%)

Eine zweite Schwangere zeigte zwar vor dem Abbruch noch eine intakte Fruchtanlage, der Muttermund hatte sich jedoch bis Hegar 9 geöffnet und eine einsetzende Schmierblutung deuteten auf einen Abortus incipiens hin.

Von den verbleibenden 10 Schwangeren, die in einem Kontrollzeitraum nach der Entnahme beobachtet wurden, kam es bei drei Frauen während dieser Zeit zu einer leichten Blutung. Eine weitere Patientin blutete ebenfalls nur gering, aber direkt im Anschluß an die Entnahme.

Bei einer 39jährigen Schwangeren (Tabelle 9:20) konnte in der 8. SSW p.m. eine XO-Konstitution nachgewiesen werden (160).

Die Entnahmen, die bei 12 von 14 Frauen ohne Narkose durchgeführt wurden, waren nach Angaben der Patientinnen schmerzlos. Alle waren ohne Dilatation möglich. In einem Versuch (Tabelle 9: 27) mußte jedoch eine geringfügige Dehnung mit der Uterussonde vorgenommen werden, da durch Hyperanteflexio uteri und einem engen Zervicalkanal der Aspirationskatheter nicht spontan eingeführt werden konnte. Dieses Vorgehen der Bahnung (und nicht Dilatation) wurde nicht schmerzhaft empfunden.

5.3.5. Beurteilung

Die 14 durchgeführten Chorionzottenentnahmen mit dem Portexaspirationkatheter erwiesen sich erfolgreicher als die Entnahmen mit den wechselnden Instrumenten aus Versuchsteil 2. In 10 von 14 Versuchen konnten Zotten biopsiert werden. Eine Schwangere der vier Frauen, bei denen keine Gewebeaspiration gelang, zeigte schon vor der ersten Entnahme den Status eines verhaltenen Abortes mit Trophoblastdegeneration, sodaß der Grund für den Mißerfolg hier zu finden ist.

Bei einer weiteren Schwangeren (Tabelle 9: 29) ist die Ursache für keinen Biopsieerfolg das zu weit kaudal eingeführte Instrument. Das gewonnene Zellmaterial (Zellverbände aus dem Zentralkanal, Plattenepithelien) enthielt daher keine Chorionzotten.

In zwei Versuchsfällen (14 %) (Tabelle 9: 22+28) ergab sich keine offensichtliche Erklärung für den ausgebliebenen Erfolg.

Das verwandte Instrument war in jedem Einsatz eindeutig unter der Sonographiekontrolle sichtbar (Videodokumentationsaufnahme zu Tabelle 9: 18) und erfüllte die vorab gestellten Forderungen. Das eingesetzte Ultraschallgerät (Fa. Kranzbühler) erwies sich auch in Hinblick auf die Lokalisation des Implantationsortes und des Chorion frondosum als wichtiges Führungsmittel und trug entscheidend zu dem Ergebnis bei.

Weiterhin zeigte diese Versuchsreihe, daß die Chorionzottenentnahme ohne Dilatation des Zervicalkanals und ohne Schmerzen ausführbar ist. Hierdurch erfüllt sie gewisse Bedingungen für eine ambulante Biopsieprozedur.

Auch konnte in diesen Versuchen erstmals in 12 von 14 Fällen ein Beobachtungszeitraum an die Aspirationsentnahmen angeschlossen werden, sodaß eine Aussage über die Komplikationen nicht nur während, sondern auch bis zu einigen Tagen danach gemacht werden kann.

Die Komplikation der leichten Blutung ist in mit 33 % der Versuchsfälle als gering anzusehen (jede diskrete Blutung

wurde angeführt), da die Methode an sich (Abriß von Zotten-
ästen mit folgender Kapillarblutung) dieses in mehr oder
minder starkem Umfang mit sich bringt.

Die beinahe unvermeidbare Blutung, wenn auch nur gering, sollte
aber auch hinsichtlich der möglichen fetomaternalen Mikro-
transfusion von Rh-positiven Blut gesehen werden und bei
gegebener Anamnese prophylaktisch und therapeutische angegangen
werden. Bei entsprechender Konstellation wurden unsere Patien-
tinnen in allen drei Versuchsabschnitten mit Anti-D-Immunglo-
bulin behandelt.

In aufgeführten zwei Fällen (Tabelle 9: 19+22) der Veränderung
des Zustandes vor der Chorionzottenentnahme und der Überprü-
fung vor dem Schwangerschaftsabbruch muß ein ursächlicher
Zusammenhang zur Methode gestellt werden, denn bis zu dem Zeit-
punkt der Trophoblastenbiopsie war aufgrund der Anamnese, der
gynäkologischen Inspektion und der Ultraschalluntersuchung
keine Auffälligkeit ersichtlich.

Anderseits ist ein Beweis für die Induktion eines Abortes
incipidiens in Fall 22 und eines Missed abortion bei einer
Patientin (Tabelle 9: 19) wiederum nicht möglich.

Trotzdem ist es in Hinblick auf die Gefahren für die Mutter
und das Kind und die Weiterentwicklung der Methode falsch,
nicht die etwaige Auslösung eines Abortes mit seinen Risiken
zu sehen, und über die Gefahren nur zu spekulieren.

Bei diesen zwei beschriebenen Aborten (16.6 %; n=12) muß des-
halb das Verfahren (Instrument oder Technik) als Ursache an-
gesehen werden.

Bei der weiteren Beurteilung der Risiken ist es wichtig, her-
vorzuheben, daß 7 von 12 Frauen nur einen Kontrollzeitraum
von einem und zwei Tagen einhalten konnten (organisatorische
Gründe) und deshalb Spätkomplikationen nicht beurteilbar sind.
Die angeführten Komplikationen bei den Schwangeren (Tabelle 9:
19+22) traten jedoch schon innert 48 Stunden auf.

Mögliche Ursachen für die nicht in jedem Aspirationsversuch gelungenen Trophoblastengewinnungen müssen diskutiert werden:

- ein Unsicherheitsfaktor trotz der Ultraschallkontrolle bleibt auch weiterhin die durch die Entfernung des Mandrins nach Erreichen des gewünschten Entnahmeortes mögliche Lageänderung, wenn auch durch die Wahl dieses nicht so flexiblen Instrumentes nicht so ausgeprägt wie in der Versuchsreihe 2
- der Portex-Katheter und seine Bewegungen sind nach Auszug des Obturators nicht mehr eindeutig erkennbar. Auch bei noch so excellenter ruhiger Ausführung der Chorionzottenentnahme muß mit Richtungs- und Lageänderungen der Katheterspitze gerechnet werden (Ursachen z.b.: muskuläre Bewegungen und Anspannungen der Mutter; Bewegungen der embryomaternalen Einheit)
- das Instrument saugt aufgrund seines geringen Durchmessers und der damit bedingten kleinen Biopsieöffnung keine Zotten an, sondern aspiriert hauptsächlich Flüssigkeit.

Um die Probleme der möglichen Lageänderungen und der optischen Darstellbarkeit zu bewältigen, kann folgende Verbesserung vorgeschlagen werden:

- die Funktion des gezielten Einführens (durch biegbaren Obturator), die optische Signalgabe und die Biopsie sollte von nur einem Instrument übernommen werden. Zum Vorschlag kommt ein Katheter aus speziell biegbaren Kunststoff, der seine Form nach der manuellen Manipulation nicht mehr verändert (speziell während der Entnahme) und in den echogebende Streifen eingearbeitet sind
- die Literatur als auch unsere eigenen Versuche haben gezeigt, daß relativ mehrmaliges Vorgehen notwendig ist, um Chorionzotten zu erhalten. Da der Durchmesser des Katheters gering gehalten werden muß, besteht die Möglichkeit, daß sich die Katheterspitze erst nach dem Einführen und vor Ort kelchförmig öffnen würde, umso die Biopsieöffnungsfläche zu vergrößern. Ein zweiter, leicht verschiebbarer Schlauchüberzug aus dünnem Kunststoff kann diese Öffnungs- und Schlußmechanik übernehmen.

6. Diskussion

Die Kenntnis der embryonalen Entwicklung des Trophoblasten sowie der zytologisch-histologischen Identifizierungs- und Aufbereitungsverfahren zeigt, daß sich daraus eine Methode für Zwecke der pränatalen Diagnostik entwickeln läßt.

Die etablierten Verfahren der vorgeburtlichen Diagnostik als auch andere eher randständige Untersuchungsmethoden können zwar wie dargestellt im ersten Trimenon der Schwangerschaft eingesetzt werden, konnten sich aber aufgrund der geringen diagnostischen Erfolge und des hohen gesundheitlichen Risikos für Mutter und Kind nicht durchsetzen.

Die Chorionzottenentnahmen bis zum Zeitpunkt des Startes unserer Untersuchungen waren geprägt von der Uneinheitlichkeit der Instrumente und Verfahren als auch hinsichtlich der Ergebnisse.

Aus dem bisher gesagten war die Zeit reif, ein Verfahren zu entwickeln, Chorionzottenentnahmen und Analysen im ersten Trimenon der Schwangerschaft anzuwenden, wobei unterschiedliche Methoden Anwendung fanden.

Die Versuche mit dem Embryoskop (1) zeigten, daß tatsächlich zwischen der 7. und 13. Schwangerschaftswoche p.m. ausreichend Chorionzotten für eine Biopsie vorhanden und damit endoskopisch lokalisierbar sind.

Es zeigte sich weiterhin, daß ein Endoskop mit einem Durchmesser von 6 mm ohne Dilatation den Zervicalkanal passieren kann. Diese Erfahrungen decken sich mit den ersten Arbeiten skandinavischer Untersucher, wobei einige Autoren dieses Verfahren sogar beibehalten haben (58,59,62,102,119).

Der zweite Untersuchungsteil hatte zum Ziel, ein geeignetes Instrument für Chorionzottenentnahmen zu finden (wie es auch von anderen Autoren gemacht wurde - Brambati 1983, Rodeck 1983 -), wobei vier verschiedene, anderen Diagnostikverfahren entlehene Instrumente ohne Ultraschallführung verwandt wurden.

Die Autoren, die bei ihren Arbeiten ebenfalls blind und ohne Ultraschallkontrolle vorgingen, geben stark voneinander schwankende Ergebnisse an. Während frühere Untersuchungen (127,200) einen mit 100 % angegebenen Chorionzottenentnahmeerfolg aufwiesen, konnten folgende Autoren unter gleichen Bedingungen diese Resultate nie erreichen (77,106,152,153,154,173) .

Der überwiegende Teil der Ärzte gab an, die Schwangerschaft sofort nach dem Verfahren abgebrochen zu haben.

Eine chinesische Untersucherguppe hatte 79 Patientinnen ihre Schwangerschaft bis zur Geburt fortführen lassen. Die Abort- und Komplikationsrate wurde mit 4 % und 6 % angegeben. Diese Arbeit ist jedoch mit ihren guten Erfolgsergebnissen bei Anwendung der Blindbiopsie und ohne Sonographie einzigartig (32).

In unseren Versuchen gelang es zwar, Gewebe in 88 % der Fälle zu entnehmen, die Chorionzottenausbeute betrug jedoch nur 20.6 % (bezogen auf 88 %).

Verglichen mit den Entnahmen, bei denen sich sofort ein Abbruch an das Verfahren anschloß (Komplikationsrate bis zu 20.9 %) (77,173), sind diese Gefahren während und kurz nach der Biopsie in unseren Fällen mit 2.9 % als gering zu betrachten (eine Infektion zwei Tage nach dem Schwangerschaftsabbruch, aber fraglicher direkter Zusammenhang mit dem Verfahren).

Im Gegensatz zu anderen Arbeiten und insbesondere im Vergleich zur Amniozentese und hiesigen Verhältnissen verließen wir die Methode hauptsächlich wegen schlechter Biopsieergebnisse und weniger aufgrund dem Verfahren anhaftenden Komplikationen.

Mittlerweile wurde uns bekannt, daß eine italienische Arbeitsgruppe (Brambati, Simoni) mit einem Portexkatheter gute Entnahmeerfolge erzielt hatte und die direkte Chromosomenanalyse entwickelt hatte, wobei das Entnahmeverfahren von Ward angewandt wurde (173, 195).

Die Ergebnisse lagen damit eindeutig über den anderer Autoren (130).

Aus diesen vorgenannten Gründen nahmen wir dann die abschließenden Versuche (Chorionzottenentnahmen II) mit dem Portex-Katheter (Fa. Portex, Hythe; Kent, England) vor.

Durch die Anwendungen dieses teilweise übernommenen Verfahrens konnte der Entnahmeerfolg an abbruchwilligen Frauen verdreifacht werden. Positive Biopsien konnten wir in 71 % der Fälle (n=14) mit diesem Instrument unter Führung von Ultraschall erreichen. Die Ergebnisse anderer Autoren mit diesem Portexkatheter wiesen differente Chorionzottenentnahme erfolge von 30 % (n=26; (130)) bis zu 96 % (n=203 ;(173,174)) auf. Unsere Ergebnisse lagen jedoch deutlich hinter den Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Brambati (96 %), was sie selber mit dem größeren Patientenklientel und der damit verbundenen längeren Erfahrung erklärten.

In den wenigen Tagen bis zum geplanten Schwangerschaftsabbruch traten in 16 % unserer Fälle möglich induzierte Aborte auf. Damit liegt unser Ergebnis über den großer Studien mit dem Portexkatheter (6 %) (174) und unter der Zahl, die die englischen Untersucher beim Ersteinsatz des Katheters angaben (50%). Auch hier ist eine Beziehung zur Größe des untersuchten Patientenstammes und der daraus resultierenden Erfahrung der Autoren zu sehen.

Die Komplikationen, die in unseren Versuchen (Chorionzottenentnahmen II) in einem Drittel der Fälle (leichte Blutungen) auftraten, wurden von anderen Autoren unter ähnlichen Bedingungen arbeitenden Ärzten geringer beschrieben (Tabelle 10: 0 - 14.6 %).

So überprüften zahlreiche Untersucher in ihren Arbeiten vornehmlich die unterschiedlichen Verfahren der Entnahme, vor allem die endoskopische Biopsie (Needlescop) und die Katheterentnahme (Medicut, Portex) miteinander (Brambati, Rodeck, Gosden, Hahnemann).

Dabei stellte sich heraus, daß die ultraschallgeführte Kunststoffschlauchaspiration mit ihren guten Ergebnissen und der relativ leichten Handhabung den endoskopischen Verfahren vorzuziehen ist, wenngleich diese Auffassung nicht unwidersprochen bleibt (56,127,152).

Einen grundsätzlichen anderen Weg beschritten skandinavische Autoren, indem sie transabdominal (teils auch transzervical) unter Sonographiekontrolle ähnlich der Amniozentese Chorionzotten aspirierten (63,64). Sie griffen den methodischen Weg

auf, den argentinische Ärzte schon 1961 gewählt hatten (4,6). Da nämlich zwischen der 9. und 10. Schwangerschaftswoche die Amnionhöhle vollständig vom Trophoblast umhüllt wird, erreichten die Untersucher mit diesem vertrauten transabdominalen Biopsieverfahren Erfolge (Biopsieergebnisse bis zu 100 %) ohne Abortinduktion und ohne Komplikationen.

Bei der Beurteilung unserer Arbeiten als auch bei der Betrachtung der Ergebnisse anderer Untersucher, muß folgendes beachtet werden:

- da das Risiko der Amniozentese heute unter 0.5 % liegt, muß sich die Chorionzottenentnahme an der Leistung der Fruchtwasserpunktion messen lassen, wobei der Vorteil der frühzeitigen Entnahme bei der Zottenbiopsie diesen Nachteil grundsätzlich nicht aufwiegt. Die Abortrate in der 8. - 11. Schwangerschaftswoche beträgt zwischen 7 und 8 % (Tabelle 11+12). Dieser Aspekt muß bei Überlegungen zum hohen Abortrisiko und bei Einstufungen der Gefahren der Chorionzottenentnahme berücksichtigt werden. Das induzierte Abortrisiko der Trophoblastbiopsie beträgt je nach Untersucher 3.5 bis 5.1 % (fetal loss) (80,81,82,112). Da ein eindeutiges Urteil, ob ein Abort natürlich entstand oder iatrogen ausgelöst wurde, nur in wenigen Fällen möglich ist, wird dieses Problem immer dieser neuen Methode haften bleiben
- die wichtigste Indikation zur pränatalen Diagnostik ist das erhöhte Alter der Mutter. Bei einer 45jährigen Schwangeren ist aber das Abortrisiko (Abortrate und natürliche Abortrate) gleich hoch einer Chromosomenanomalie (76)
- eine auch große Gewebsprobe bietet keine Gewähr für eine richtige Diagnose, denn gerade bei diesem von schnellen Zellwachstum gekennzeichneten Zeitraum ist das biopsierte Material eines bestimmten Ortes der embryonalen Einheit nicht immer repräsentativ für den wirklichen Chromosomensatz

Diese Überlegungen haben uns schließlich dazu veranlaßt, die weitere Entwicklung abzuwarten.

Tabelle 11 : Abortrate der 5. - 20. Woche von 32182 Schwangerschaften
(Spontanaborte: 1507) (nach Harlap et al, 1980 (67))

Schwangerschaftswoche p.m.	Rate in %
5	14.4
6	10.1
7	9.1
8	8.1
9	7.4
10	6.7
11	6.0
12	4.8
13	3.9
14	3.2
15	2.8
16	2.4
17	2.1
18	1.8
19	1.6
20	1.4

Tabelle 12 : Abortrate der 4. - 19. Schwangerschaftswoche
(nach French&Blerman 1962 (a); Shapiro et al 1963 (b);44,170)

Schwangerschaftswoche p.m.	Rate in %	
	a	b
4 - 7	10.8	8.1
8 - 11	7.0	8.1
12 - 15	4.5	4.0
16 - 19	1.3	1.4

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, eine sichere und gefahrlose Methode zu entwickeln, um Chorionzotten auf transzervicalem Weg mit dem Ziel zu gewinnen, Chromosomenanalysen im ersten Trimenon der Schwangerschaft vornehmen zu können.

Nach endoskopischen Voruntersuchungen wurden drei grundsätzlich verschiedene Instrumente (Aspirationsschlauch, Troikart, Biopsiezange) bei neun zum Schwangerschaftsabbruch entschlossenen Frauen wenige Tage vor dem vorgesehenen Abbruch angewandt. Einer erfolgreichen Gewebsentnahme in etwa 9/10 der Fälle stand jedoch eine positive Chorionbiopsie in nur etwa einem Fünftel der Fälle gegenüber.

Während dieser Experimente wurden Untersuchungsergebnisse ausländischer Arbeitsgruppen mit speziell dafür entwickelten Kathetern und Chorionzottenentnahmen unter Ultraschallsicht bekannt, die den Forderungen aus den eigenen vorausgegangenen Untersuchungen gerecht wurden.

Bei 45 Trophoblastentnahmen unter Ultraschallführung bei 14 zu Schwangerschaftsabbruch entschlossenen Frauen gelang die Chorionaspiration in über zwei Drittel der Fälle. Die gewonnenen Gewebeproben reichten sowohl für eine anschließende direkte Chromosomenanalyse als auch für eine kulturelle Aufbereitung des Gewebes. Bei zwei Frauen kam es im Zeitraum zwischen der Gewebeentnahme und dem vorgesehenen Schwangerschaftsabbruch zu einem Abgang, der mit der Entnahme in kausalem Zusammenhang stehen dürfte. Andere entnahmebedingte Komplikationen (geringfügige leichte Blutung) traten in vier von zwölf Fällen auf. Infektionen wurden nicht beobachtet.

Die Methode der Chorionbiopsie erlaubt bei hoher Gewebsentnahmerate eine rasche Chromosomenanalyse im ersten Trimenon. Allerdings ist die induzierte Abortrate derzeit noch ungewiß. Dieses neue Verfahren hat sich gerade in diesem Punkt an der bisher bewährten Methode der Amniozentese zu messen.

8. Literaturverzeichnis

1. Adams C, Kilpatrick B, Kabacy G : Fetal sex determination. Acta Cytol 1973;17:233-236
2. Alter BP : Prenatal diagnosis of haemoglobinopathies: A status report. Lancet 1981;2:1152-1154
3. Alter BP, Friedman S, Hobbin JC : Prenatal diagnosis of sickle-cell anaemia and alpha G-Philadelphia. N Engl J Med 1976;294:1040-1041
4. Alvarez H : Evolución de las vellosidades coriales en el curso del embarazo. Rev Obstet Gynec Latin Am 1962;20:145
5. Alvarez H : Morphology and physiopathology of the human placenta. Obstet Gynecol 1964;23:813-825
6. Alvarez H : Diagnosis of hydatidiform mole by transabdominal placental biopsy. Am J Obstet Gynecol 1966;95:538-541
7. Amankwah KS, Bond EC : Unreliability of prenatal determination of fetal sex with the use of Y-body fluorescence in midcervical smears. Am J Obstet Gynecol 1978;130:300-301
8. Anton-Lamprecht I, Rauskolb R, Jovanovic V : Prenatal diagnosis of epidermolysis bullosa dystrophica Hallopeau-Siemens with electron microscopy of fetal skin. Lancet; 2:1077-1079

9. Arendzen JH, Huisjes HJ : A simple method for prenatal determination of sex. *Acta Cytol* 1971;15:316-317
10. Becker V, Schiebler TH, Kubli F : Die Plazenta des Menschen. Georg Thieme Verlag Stuttgart; New York; 1981
11. Benn PA, Schonhaut AG, Hsu LYF : A high incidence of maternal cell contamination of amniotic fluid cell cultures. *Am J Med Genet* 1983;14:361-365
12. Benzie RJ, Doran TA : The 'fetoscope' - A new clinical tool for prenatal genetic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:460-464
13. Bevis DCA : Composition of liquor amnii in haemolytic disease of newborn. *Lancet* 1950;2:443
14. Bevis DCA : The antenatal prediction of haemolytic disease of the newborn. *Lancet* 1952;1:395-398
15. Bloom W, Fawcett DW : A textbook of histology. 9th ed; W.B. Saunders Company, Philadelphia 1980
16. Blumberg BD, Golbus MS, Hanson KH : The psychological sequelae of abortion performed for a genetic indication. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:799-808
17. Bobrow M, Lewis BV : Unreliability of fetal sexing using cervical material. *Lancet* 1971;2:486
18. Boué J, Morer I, Laisney V, Boué A : Diagnostic prénatal: résultats de 1532 ponctions amniotiques et étude prospective de 1023 cas. *La Nouvelle Presse Médicale* 1979; 8:2949-2953

19. Brambati B, Ferrari M, Nicolini U, Cantù-Rajnoldi A :
Prenatal diagnosis of thalasaemia by fetoscopy: The experience of the Milan Center. *Birth Defects* 1982;18:317-321
20. Broome DL, Kellogg B, Weiss BA, Wilson MG : Needle puncture of the fetus during amniocentesis. *Lancet* 1975;2:604
21. Campbell S : The antenatal detection of fetal abnormality by ultrasonic diagnosis, In: Motulsky AG, Ebling FJG : *Birth defects; Proceedings of the Fourth International Conference Vienna, Austria; Excerpta medica Amsterdam* 1974:240-247
22. Campbell S : Diagnosis of fetal abnormalities by ultrasound, In: Milunsky A : *Genetic Disorder and the Fetus*. Plenum Press New York 1979;431-467
23. Campbell S, Pearce JM : Ultrasound visualization of congenital malformations. *Br Med Bull* 1983;39:322-331
24. Carr DH : Chromosome studies in spontaneous abortions. *Obstet Gynecol* 1965;26:308-326
25. Cates W, Schulz KF, Grimes DA : The risks associated with teenage abortion. *N Engl J Med* 1983;309:621-624
26. Chang H, Hobbins JC, Cividalli G, et al : In utero diagnosis of haemoglobinopathies. *N Engl J Med* 1974;290:1067-1068
27. Chapelle A de la : Fetal blood sampling and other alternative methods, In: Murken JD, Stengel-Rutkowski S, Schwinger E : *Prenatal diagnosis; Proceedings of the 3rd European Conference on Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders München; Ferdinand Enke Verlag Stuttgart* 1979:224-229

28. Crandall BF, Lebherz TB, Rubinstein L, et al : Chromosome findings in 2500 second trimester amniocenteses. Am J Med Genet 1980;5:345-356
29. Crawford M d'A : Ethical and legal aspects of early prenatal diagnosis. Br Med Bull 1983;39:310-314
30. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F : A new procedure for fetal blood sampling in utero: Preliminary results of fifty-three cases. Am J Obstet Gynecol 1983; 146:985-987
31. Daniel A, Lam-Po-Tang PRLC : Prenatal diagnosis in New South Wales: Comparative view of the first 1000 cases of chromosomal, sex-linked, and metabolic referrals. Med J Aust 1978;2:352-357
32. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital of Anshan Iron and Steel Company, Anshan : Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic villi cells during early pregnancy. Chin Med J 1975;1(2):117-126
33. DFG-Dokumentation : Aktueller Stand der pränatalen Diagnostik in der Bundesrepublik Deutschland, Stand 31.3.1977, In: Murken JD, Stengel-Rutkowski S : Pränatale Diagnostik. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1978;1:173-191
34. Diedrich U, Rauskolb R, Ulbrich R, Schmidtke J : Fetale Geschlechtsdiagnose aus Trophoblast-DNA. Geburtshilfe Frauenheilkd 1984;44:356-358
35. Donnai P, Charles N, Harris R : Attitudes of patients after 'genetic' termination of pregnancy. Br Med J 1981;282: 621-622

36. Douglas GW, Thomas L, Carr M, et al : Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959;78:960-973
37. Ebert JD : *Entwicklungsphysiologie*. BLV-Verlag München 1967
38. Elias S : Fetoscopy in prenatal diagnosis. *Clin Perinat* 1983;10:357-367
39. Elles RG, Williamson R, Niazi M, et al : Absence of maternal contamination of chorionic villi used for fetal-gene analysis. *N Engl J Med* 1983;308:1433-1435
40. Erbslöh J : Die Methoden der röntgenologischen Darstellung der schwangeren Gebärmutter mit Hilfe von Kontrastmitteln (Amniographie, Plazentographie, Fetographie). *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1942;4:349
41. Evans EP, Burtenshaw MD, Ford CE : Chromosomes of mouse embryos and newborn young: Preparation from membranes and tail tips. *Stain Technol* 1972;47:229-234
42. Fairweather DVI, Ward RHT, Modell B : Obstetric aspects of midtrimester fetal blood sampling by needling or fetoscopy. *Br J Obstet Gynecol* 1980;87:87-99
43. Farrant W : Stress after amniocentesis for high serum alpha-fetoprotein concentration. *Br Med J* 1980;2:452
44. French FE, Bierman JM : Probabilities of fetal mortality. *Public Health Rep* 1962;77:835-847
45. Fox H, Kharkongor FN : Morphology and enzyme histochemistry of cells derived from placental villi in tissue culture. *J Path* 1970;101:267-276

46. Fuchs F, Riis P : Antenatal sex determination. *Nature* 1956; 177:330
47. Galjaard H : European experience with prenatal diagnosis of congenital disease: a survey of 6121 cases. *Cytogenet Cell Genet* 1976;16:453-467
48. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, et al : Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. *N Engl J Med* 1979; 300:157-163
49. Goldberg MF, Chen ATL, Ahn YW, Reidy JA : First-trimester fetal chromosomal diagnosis using endocervical lavage: A negative evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1980;138:436-440
50. Goldstein AI, Lukesh RC, Ketchum M : Prenatal sex determination by fluorescent staining of the cervical smear for the presence of a Y chromosome: An evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1973;115:866
51. Gosden JR, Gosden CM, Christie S, et al : The use of cloned Y chromosome-specific DNA probes for fetal sex determination in first trimester prenatal diagnosis. *Hum Genet* 1984;66:347-351
52. Gosden JR, Gosden CM, Mitchell AR, et al : Direct vision chorion biopsy and chromosome-specific DNA probes for determination of fetal sex in first-trimester prenatal diagnosis. *Lancet* 1982;2:1416-1419
53. Griscom NT : Radiographic fetal diagnosis, In: Milunsky A: Genetic Disorder and the Fetus. Plenum Press New York 1979;469-499

54. Grouchy J de, Trebuchet C : A search for fetal cells in the maternal blood stream. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1971;79:210-216
55. Gustavii B, Chester MA, Edvall H, et al : Diagnostisk korionbiopsi vid Lasarettet i Lund. *Läkartidningen* 1983; 80:3179-3181
56. Gustavii B, Chester MA, Edvall H, et al : First-trimester diagnosis on chorionic villi obtained by 'direct vision' technique. *Hum Genet* 1984;65:373-376
57. Gustavii B, Löfberg L, Henriksson KG : Fetal muscle biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983;62:369-371
58. Hahnemann N, Mohr J : Genetic diagnosis in the embryo by means of biopsy from extraembryonic membranes. *Bull Europ Soc Hum Genet* 1968;2:23-29
59. Hahnemann N, Mohr J : Antenatal foetal diagnosis in genetic disease. *Bull Europ Soc Hum Genet* 1969;3:47-54
60. Hahnemann N : Possibility of culturing foetal cells at early stages of pregnancy. *Clin Genet* 1972;3:286-293
61. Hahnemann N : Chromosome studies in induced abortions. *Clin Genet* 1973;4:328-332
62. Hahnemann N : Early prenatal diagnosis; A study of biopsy techniques and cell culturing from extraembryonic membranes. *Clin Genet* 1974;6:294-306
63. Hahnemann N, Smidt-Jensen S : Transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester. *Prenatal Diagnosis* (in press) 1984

64. Hahnemann N, Smidt-Jensen S : Experience with transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester - An alternative to amniocentesis. Clinical Genetics (in press) 1984
65. Hansmann M : Nachweis und Ausschluß fetaler Entwicklungsstörungen mittels Ultraschallscreening und gezielter Untersuchung - ein Mehrstufenkonzept. Ultraschall 1981; 2:206-220
66. Hansmann M, Hackelöer BJ, Staudach A : Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie. Springer-Verlag Berlin 1985
67. Harlap S, Shiono PH, Ramcharan S : A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables. In: Porter IH, Hook EB : Human embryonic and fetal death. Academic Press New York 1980
68. Hellman LM, Pritchard JA : Williams Obstetrics. 14th ed; Appleton-Century-Crofts New York 1971
69. Henkel M : Akutes Hydramnion, Leberkompression, enges Becken. Punktion des Hydramnion. Zentralbl Gynaekol 1919; 41:841-846
70. Henry GP, Peakman DC, Robinson A : Prenatal genetic diagnosis: Nine years experience. Obstet Gynecol Survey 1978; 33:569-577
71. Hepp H : Schwangerschaftsabbruch aus kindlicher Indikation - Aus der Sicht eines Frauenarztes. Geburtshilfe Frauenheilkd 1983; 43:131-137

72. Hirsch G, Weißbauer W : Rechtliche Probleme des Schwangerschaftsabbruchs. Perimed-Verlag Dr.med.Straube Erlangen 1977
73. Hobbins JC, Grannum PAT, Berkowitz RL, et al : Ultrasound in the diagnosis of congenital anomalies. Am J Obstet Gynecol 1979;134:331-345
74. Hobbins JC, Mahoney MJ : Fetoscopy and fetal blood sampling: The present state of the method. Clin Obstet Gynecol 1976;19:341-352
75. Holländer HJ, Hackeloer BJ, Hassler D, Rott HD, Vandenbergh K : Die Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft. 3.Aufl. Urban und Schwarzenberg München 1984
76. Hook EB : Rates of chromosome abnormalities at different maternal ages. Obstet Gynecol 1981;58:282-285
77. Horwell DH, Loeffler FE, Coleman DV : Assessment of a transcervical aspiration technique for chorionic villus biopsy in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1983;90:196-198
78. Hsu LYF, Dubin EC, Kerenyi T, Hirschhorn K : Results and pitfalls in prenatal cytogenetic diagnosis. J Med Genet 1973;10:112-119
79. Iklé A : Trophoblastzellen im strömenden Blut. Schweiz Med Wochenschr 1961;91:943-945
80. Jackson LG : Chorionic villi sampling newsletter. Februar 14, 1984:2
81. Jackson LG : Chorionic villi sampling newsletter. April 9, 1984:8

82. Jackson LG, Wapner RJ : Chorionic biopsy. *N Engl J Med* 1984; 311:539-540
83. Jacobson CB, Barter RH : Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. *Am J Obstet Gynecol* 1967;99: 796-807
84. Jirásek JE, Faltinová B, Sweney LR : Atlas of Human Prenatal Morphogenesis. Martinus Nijhoff Publishers Boston 1983
85. Jones GES, Gey GO, Gey MK : Hormone production by placental cells maintained in continuous culture. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1943;72:26
86. Kaback MM, McNeil DE, Frazer RE, et al : Percutaneous midtrimester fetoscopy: Prerequisite studies to the antenatal management of genetic disease. *Am J Hum Genet* 1973;25:37a
87. Kaback MM : Intrauterine fetal visualization and sampling: 'Through the looking glass lightly'. In: *Fetoscopy Conference, Newport Beach, Calif., 1974; International Congress Series 371; Excerpta Medica Amsterdam 1976:1-6*
88. Kan YW, Valenti C, Carnazza V, et al : Fetal blood-sampling in utero. *Lancet* 1974;1:79-80
89. Kan YW, Golbus MS, Klein P, Dozy AM : Successful application of prenatal diagnosis in a pregnancy at risk for homozygous beta-Thalassaemia. *N Engl J Med* 1975;292: 1096-1099
90. Kan YW, Golbus MS, Trecartin R : Prenatal diagnosis of sickle-cell anaemia. *N Engl J Med* 1976;294:1039-1040

91. Kan YW, Dozy AM : Polymorphism of DNA sequence adjacent to human beta-globin structural gene: Relationship to sickle mutation. Proc Natl Acad Sci USA 1978;75:5631-5635
92. Kan YW, Chang JC, Dozy AM : Prenatal diagnosis by DNA-analysis. Birth defects 1982;18:275-283
93. Kaplan L, Dumez Y, Goossens M : A method for fetal tissue sampling by chorion biopsy: A new approach to first trimester detection of abnormal genes. IRCS Medical Science 1983;11:85-86
94. Kazy Z, Rozovsky IS, Bakharev VA : Chorion biopsy in early pregnancy: A method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. Prenatal Diagnosis 1982;2:39-45
95. Kinoshita M, Tominaga T, Nishimura T : Observation of rapid migration of trophoblastic cells from human chorionic villi cultured on fixed gelatin film. Acta Obstet Gynaecol Jap 1976;23:133-139
96. Klapp J : Die Chorionbiopsie als Mittel zur Chromosomen-diagnostik im 1. Trimenon. Geburtshilfe Frauenheilkd 1984;44:400-402
97. Knight LA, Mann J : Maternal contamination in prenatal diagnosis. Prenatal Diagnosis 1983;3:155-156
98. Knörr K, Jonatha W, Tettenborn U : Gynäkologische Aspekte der pränatalen Diagnostik angeborener Anomalien. In: Murken JD, Stengel-Rutkowski S : Pränatale Diagnostik. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1978;1:8-16

99. Knörr K : Praenatale Diagnostik chromosomaler Erkrankungen und genetisch bedingter Stoffwechselstörungen. Arch Gynecol 1977;224:159-166
100. Knörr K : Die Erkennung von Entwicklungsstörungen in der frühen Schwangerschaft durch Fruchtwasseruntersuchung. Klin Wschr 1977;55:1191-1196
101. Krauß D : Rechtliche Überlegungen zum Schwangerschaftsabbruch aus kindlicher Indikation. In: Murken JD, Stengel-Rutkowski S : Pränatale Diagnostik. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1978;1:192-207
102. Kullander S, Sandahl B : Fetal chromosome analysis after transcervical placental biopsies during early pregnancy. Acta Obstet Gynec Scand 1973;52:355-359
103. Lambl D : Ein seltener Fall von Hydramnios. Zentralbl Gynaekol 1881;14:329-335
104. Langman J : Medizinische Embryologie. 6. Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttgart 1980
105. Leucht W, Schmidt W : Was leistet die pränatale Diagnostik? Der Arzt im Krankenhaus 1984;4:207-214
106. Liu DTY, Mitchell J, Johnson J, Wass DM : Trophoblast sampling by blind transcervical aspiration. Br J Obstet Gynecol 1983;90:1119-1123
107. Löfberg L, Gustavii B : Technical difficulties in fetal skin sampling. Acta Obstet Gynecol Scand 1982;61:505-507

108. Loeffler FE : An assessment of the hazards of amniocentesis; Report to the Medical Research Council by their Working Party on Amniocentesis.Br J Obstet Gynecol 1978; 85:1-41
109. Mandelbaum B, Pontarelli DA, Brushenko A : Amnioscopy for prenatal transfusion.Am J Obstet Gynecol 1967;98: 1140-1143
110. Manuel M, Park IJ, Jones HW : Prenatal sex determination by fluorescent staining of cells for the presence of Y chromatin.Am J Obstet Gynecol 1974;119:853-854
111. Mayersbach H von : Spezielle Histologie.Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1976;2
112. McDermott A : Prenatal Diagnosis Group Newsletter.December 1983;7:1-10
113. McKenzie IZ, MacLean DA : Pure fetal blood from the umbilical cord obtained at fetoscopy: Experience with 125 consecutive cases.Am J Obstet Gynecol 1980;138:1214-1218
114. McNay MB, Whitfield CR : Amniocentesis.Br J Hosp Med 1984: 406-416
115. Meenes TO, Miller JD, Holly LE : Amniography; Preliminary report.Am J Roentgenol Radium Ther 1930;24:363-366
116. Metaxotou C, Antsaklis A, Panagiotopoulou P, et al : Fetal karyotypes from fetoscopy blood samples.Prenatal diagnosis 1983;3:173-175

117. Milunsky A, Atkins L : Prenatal diagnosis of genetic disorder; an analysis of experience with 600 Cases. JAMA 1974;230:232-235
118. Milunsky A : Genetic Disorders and the Fetus. Plenum Press New York 1979
119. Mohr J : Foetal genetic diagnosis: Development of techniques for early sampling of foetal cells. Acta Pathol Microbiol Scand 1968;73:73-77
120. Moore KL, Lütjen-Drecoll E : Embryologie. F.K. Schattauer Verlag Stuttgart 1982
121. Mori C : Study on the intrauterine selfmovement of early human fetus by hysteroscopy and its recording on the film. Jpn J Obstet Gynecol 1956;3:374-389
122. Motulsky AG, Lenz W, Ebling FJG : Birth defects; Proceedings of the Fourth International Conference Vienna, Austria, 2-8 September 1973; Excerpta Medica Amsterdam 1974
123. Münchener Medizinische Wochenzeitschrift : Ultraschall-
Restrisiko für den Feten ? Münch Med Wschr 1984;126:
21
124. Murken JD : Nachuntersuchungen von Kindern nach Amnio-
zentese. In: Murken JD, Stengel-Rutkowski S : Pränatale
Diagnostik. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1978;1:162-
171
125. Nadler HL : Prenatal detection of genetic defects. J Pe-
diatr 1969;74:132-143

126. Nadler HL, Gerbie A : Present status of amniocentesis in intrauterine diagnosis of genetic defects. *Obstet Gynecol* 1971;38:789-799
127. Niazi M, Coleman DV, Loeffler FE : Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly dividing cells from immature placental villi. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88:1081-1085
128. NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis: safety and accuracy. *JAMA* 1976;236:1471-1476
129. Nicolaides K, Rodeck CH : Fetoscopy. *Br J Hosp Med* 1984; 396-405
130. Old JM, Ward RHT, Petrou M, et al : First-trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies: Three cases. *Lancet* 1982;2:1413-1416
131. Orkin SH, Little PFR, Kazazian HH, Boehm CD : Improved detection of the sickle mutation by DNA analysis. *N Engl J Med* 1982;307:32-36
132. Patrick JE, Perry TB, Kinch RAH : Fetoscopy and fetal blood sampling: A percutaneous approach. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:539-542
133. Polani PE, Alberman E, Alexander BJ, et al : Sixteen years experience of counselling, diagnosis, and prenatal detection in one Genetic Centre: Progress, results and problems. *J Med Genet* 1979;16:166-175
134. Prochownick L : Beiträge zur Lehre vom Fruchtwasser und seiner Entstehung. *Arch Gynaekol* 1877;11:304-345

135. Raafat M, et al : A new approach to prenatal diagnosis using trophoblast cells in maternal blood. In: Bergsma D : New chromosomal and malformation syndromes. Miami: Symposia Specialists for the National Foundation-March of Dimes 1975;OAS XI,5:295
136. Rauskolb R, Jovanović V : Ultraschall-kontrollierte Amniozentese mit Lumbalpunktionskanülen in der Frühschwangerschaft.Geburtshilfe Frauenheilkd 1978;38:438-445
137. Rauskolb R, Fuhrmann W : Die Fetoskopie.Z Geburtshilfe Perinatol 1978;182:243-262
138. Rauskolb R : Möglichkeiten und Grenzen der Fetoskopie bei der pränatalen Diagnostik.Geburtshilfe Frauenheilkd 1983;43:336-338
139. Rauskolb R : Neues zur Fetoskopie als diagnostische Methode.Gynäkologe 1984;17:47-51
140. Rhine SA, Cain JL, Cleary RE, et al : Prenatal sex detection with endocervical smears: Successful results utilizing Y-body fluorescence.Am J Obstet Gynecol 1974;122:155-160
141. Rhine SA, Palmer CG, Thompson JF : A simple alternative to amniocentesis for first trimester prenatal diagnosis. Birth Defects 1977;13:231-247
142. Rice N, Doherty R : Reflections on prenatal diagnosis: The consumers views.Social Work in Health Care 1982;8:47-57
143. Riis P, Fuchs F : Antenatal determination of foetal sex in prevention of hereditary diseases.Lancet 1960;2:180-182

144. Rocker I, Laurence KM : Defect in fetal membranes after fetoscopy.Lancet 1978;1:716
145. Rodeck CH, Campbell S : Early prenatal diagnosis of neural tube defects by ultrasound-guided fetoscopy.Lancet 1978;1:1128-1129
146. Rodeck CH : Fetoscopy guided by real-time ultrasound for pure fetal blood samples, fetal skin samples, and examination of the fetus in utero.Br J Obstet Gynecol 1980;87:449-456
147. Rodeck CH : Value of fetoskopie in prenatal diagnosis. J R Soc Med 1980;73:29-33
148. Rodeck CH, Kemp JR, Holman CA, et al : Direct intravascular fetal blood transfusion by fetoscopy in severe rhesus isoimmunisation.Lancet 1981;1:625-627
149. Rodeck CH : Fetal blood sampling.Birth Defects 1982;18:255-261
150. Rodeck CH, Nicolaides KH : Fetoscopy and fetal tissue sampling.Br Med Bull 1983;39:332-337
151. Rodeck CH, Nicolaides KH : Ultrasound guided invasive procedures in Obstetrics.Clin Obstet Gynecol 1983;10:515-539
152. Rodeck CH, Morsman JM : First-trimester chorion biopsy. Br Med Bull 1983;39:338-342
153. Rodeck CH, Morsman JM, Gosden CM, Gosden JR : Development of an improved technique for first-trimester micro-sampling of chorion.Br J Obstet Gynecol 1983;90:1113-1118

154. Rodeck CH, Morsman JM, Nicolaides KH, et al : A single-operator technique for first-trimester chorion biopsy. Lancet 1983;2:1340-1341
155. Rott HD : Sicherheitsaspekte in der Ultraschalldiagnostik. In: Holländer HJ, Hackeloer BJ, Hassler D, Rott HD, Vandenberghe K: Die Ultraschalldiagnostik in der Schwangerschaft. 3. Aufl. Urban und Schwarzenberg München 1984:15-45
156. Santos-Ramos R, Duenhoelter JH : Diagnosis of congenital fetal abnormalities by sonographie. Obstet Gynecol 1975; 45;279-283
157. Schatz F : Eine besondere Art von einseitiger Polyhydramnie mit anderseitiger Oligohydramnie bei eineiigen Zwillingen. Arch Gynaekol 1882;19:329-369
158. Schlensker KH, Citoler P, Bolte A : Schwangerschaftsausgang nach Amniozentese zur pränatalen Diagnostik genetisch bedingter Defekte. Geburtshilfe Frauenheilkd 1984;44:137-145
159. Schlund GH : Zu Haftungsfragen während einer bestehenden Schwangerschaft. Geburtshilfe Frauenheilkunde 1984;44: 472-474
160. Schmid-Tannwald I, Wirtz A, Koch J, Rost I : Diagnose einer XO-Konstitution im ersten Trimenon der Schwangerschaft. Geburtshilfe Frauenheilkd 1984;44:475
161. Schmidt W, Gabelmann J, Müller U, et al : Pränatale Diagnostik. Technik und Ergebnisse von 1000 Fruchtwasserpunktionen. Geburtshilfe Frauenheilkd 1980;40:761-768

162. Schmidt-Matthiesen H : Gynäkologie und Geburtshilfe.
5.Aufl. F.K.Schattauer Verlag Stuttgart 1982
163. Schmorl G : Über das Schicksal embolisch verschleppter
Placentarzellen.Zentralbl Gynekol 1905;29:129-137
164. Schröder J, Turunen O, Lundquists Ch, Chapelle A de la :
Maternal blood as a source of fetal cells for prenatal
diagnosis. In: Murken JD, Stengel-Rutkowski S, Schwin-
ger E : Prenatal diagnosis; Proceedings of the 3rd
European Conference on Prenatal Diagnosis of Genetic
Disorders München;Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1979:
243-248
165. Schröder J, Chapelle A de la : Fetal Lymphocytes in the
maternal blood.Blood 1972;39:153-162
166. Schwab ME, Müller Ch, Schmid-Tannwald I : Fast and reli-
able culture method for cells from 8-10 week tropho-
blast tissue.Lancet 1984;1:1082
167. Schwarz RH : Elective Abortion. In: Milunsky A : Genetic
Disorder and the Fetus.Plenum Press New York 1979:587-
601
168. Scrimgeour JB : Amniocentesis: Technique and complika-
tions. In: Emery AEH : Antenatal Diagnosis of Gene-
tic Disease.Churchill Livingstone,Edinburgh 1973
169. Sellar MJ, Cole KJ, Fensom AH, Polani PE : Amniotic fluid,
acetylcholinesterase and prenatal diagnosis.Br J Obstet
Gynecol 1980;87:501-505
170. Shapiro S, Levine HS, Abramowicz M : Factors associated
with early and late fetal loss.Adv Planned Parenthood
1963;6:45-63

171. Shettles LB : Use of the Y chromosome in prenatal sex determination. *Nature* 1971;230:52-53
172. Simoni G, Tibiletti MG, Dalpra L, Ferrari M, Brambati B : Routine chromosome analysis on fetal blood microliquots obtained at fetoscopy. *Prenatal Diagnosis* 1983;3:203-208
173. Simoni G, Brambati B, Danesino C, et al : Efficient direct chromosome analysis and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum Genet* 1983;63:349-357
174. Simoni G, Brambati B, Danesino C, et al : Diagnostic application of first trimester trophoblast sampling in 100 pregnancies. *Hum Genet* 1984;66:252-259
175. Simpson NE, Dallaire L, Miller JR, et al : Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: report of a collaborative study. *CMA Journal* 1976;115:739-746
176. Sinha R, Carlton M : The volume and composition of amniotic fluid in early pregnancy. *J Obstet Gynecol British Commonwealth* 1970;77:211-214
177. Smith PA, Chudleigh P, Campbell S : Ultrasound. *Br J Hosp Med* 1984;421-426
178. Soma H, Ehrmann RL, Hertig AT : Human trophoblast in tissue culture. *Obstet Gynecol* 1961;18:704-718
179. Squire JA, Nauth L, Ridler MAC, Sutton S, Timberlake C : Prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in 2036 women investigated by amniocentesis. *Hum Genet* 1982;61:215-222

180. Starck D : Embryologie. 3.Aufl. Georg Thieme Verlag
Stuttgart 1975
181. Stengel-Rutkowski S, Wirtz A : Pränatale Chromosomen-
diagnostik. In: Murken JD, Stengel-Rutkowski S : Prä-
natale Diagnostik. Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
1978;1:17-30
182. Stengel-Rutkowski S, Murken JD : Pränatale Diagnostik.
Gynäkol Prax 1983;7:1-8
183. Stewart HL, Sano ME, Montgomery TL : Hormone secretion
by human placenta grown in tissue culture.J Clin Endo-
crinol 1948;8:175
184. Thiede HA : Studies of the human trophoblast in tissue
culture.Am J Obstet Gynecol 1959;79:636-647
185. Tsuji K, Sasaki M : Absence of Y-body in the cervical
mucus of pregnant women.Nature 1973;243:539
186. Turnbull AC, MacKenzie IZ : Second-trimester amniocentesis
and termination of pregnancy.Br Med Bull 1983;39:315-321
187. Valenti C, Krolikiewicz H : Chromosomal study of tropho-
blastic tissue.Am J Obstet Gynecol 1965;92:211-220
188. Valenti C, Lin CC, Baum A, et al : Prenatal sex determi-
nation.Am J Obstet Gynecol 1971;112:890-895
189. Valenti C : Endoamnioscopy and fetal biopsy: A new tech-
nique.Am J Obstet Gynecol 1972;114:561-564
190. Valenti C : Antenatal detection of haemoglobinopathies; A
priliminary report.Am J Obstet Gynecol 1973;115:851-853

191. Varner RE, Younger JB, Finley SC, et al : Fluorescent Y-bodies in cells from endocervical smears for prenatal sex detection, presented at meeting of the Southern Society for Clinical Research and Southern Society for Pediatric Research 1977;January
192. Wade ME, Ogden JA, Anderson GG, Davis CD : Intrauterine fetal transfusions. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:962-971
193. Walknowska J, Conte FA, Grumbach MM : Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer. *Lancet* 1969;1:1119-1122
194. Ward RHT, Modell B, Fairweather DVI, et al : Obstetric outcome and problems of mid-trimester fetal blood sampling for antenatal diagnosis. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88:1073-1080
195. Ward RHT, Modell B, Petrou M, et al : Method of sampling chorionic villi in first trimester of pregnancy under guidance of real time ultrasound. *Br Med J* 1983;286: 1542-1544
196. Warren R, Sanchez L, Hammond D, et al : Prenatal sex determination from exfoliated cells found in cervical mucus. *Am J Hum Genet* 1972;25:81 a
197. Watanabe M, Takashi I, Yamamoto M, Watanabe G : Origin of mitotic cells of the chorionic villi in direct chromosome analysis. *Hum Genet* 1978;44:191-193
198. Webb T, Edwards JH, Cameron AH, et al : Amniocentesis in the West Midland: Report on 1000 birth. *J Med Genet* 1980; 17:81-86

199. Westin B : Hysteroscopy in early pregnancy.Lancet 1954;2
872
200. Williamson R, Eskdale J, Coleman DV, et al : Direct gene
analysis of chorionic villi: A possible technique for
first-trimester antenatal diagnosis of haemoglobino-
pathies.Lancet 1981;2:1125-1127
201. Winter R : Präpartale Diagnose fetaler Mißbildungen aus
der Sicht des Geburtshelfers.Fortschr Med 1984;102:193-
196
202. Yamamoto M, Fujimori R, Watanabe G, et al : Chromosome
studies in 500 induced abortions.Hum Genet 1975;29: 9-
14
203. Yamamoto M, Takashi I, Watanabe G : Eine weitere Chromo-
somenanalyse bei künstlichen Aborten.Hum Genet 1976;
34:69-71
204. Yasuda M, Matsuda N, Tonomura A : Chromosome studies in
Japanese embryos by a direct method.Proc Cong Anom Res
Ass Jap 1967;7,51
205. Zielinsky HR : Prüfsteine medizinischer Ethik III.Studien
der katholischen Klinikseelsorge an den Medizinischen
Einrichtungen der Universität Düsseldorf.KKS Düsseldorf
1982;3:127-128
206. Zondek B, Wolff E : Über Züchtung von menschlichem Ovari-
algewebe in vitro (Vorläufige Mitteilung).Zentralbl
Gynekol 1924;40:2193-2195

Legende zu Tabelle 2 Amniozentese

S = Studie

K = Kontrollgruppe

fetal loss : siehe 4.1.4.

- bei wiederholter Amniozentese wurde nicht angegeben, ob ein Mißerfolg bei der Entnahme oder ein Fehler bei der Kultur vorlag
- aus vorliegenden Arbeiten ist nicht immer eindeutig zu ersehen, ob die Sonographie begleitend angewandt wurde oder nur vor und nach dem Verfahren der Überprüfung diente

Legende zu Tabelle 3 Fetoskopie

ge = gereinigt

un = ungereinigt (ohne kausale Berücksichtigung)

CB = Chorionplatte blind

CUS = Chorionplatte unter Sicht

NSAUS = Nabelschnuransatz unter Sicht

Legende zu Tabelle 5 Endozervicaler Abstrich

ACE = Antenatal cell extractor

Legende zu Tabelle 7 Chorionzottenentnahmen II (Ergebnisse 1)

CVS = Chorionic villi sampling

top = termination of pregnancy

Legende zu Tabelle 9 Chorionzottenentnahmen (eigene Versuche und Entnahmen)

DCA = Direkte Chromosomenanalyse

Legende zu Tabelle 10 Chorionzottenentnahmen (Literaturübersicht)

G = Gewebe

C = Chorionzotten

top = termination of pregnancy

Lm = Lichtmikroskop

Cc = Cell culture

K = Karyotyping

DNA = DNA-Analyse

EA = Enzymanalyse

Mein Dank gilt in besonderem Maß meinem Doktorvater,
Herrn Priv. Doz. Dr. med. I. Schmid-Tannwald, der
meine Arbeit in jeder Hinsicht hervorragend betreute.
Für die fachliche und menschliche Führung bin ich Ihm
sehr dankbar.

Ich danke meiner Frau, die mit unendlicher Geduld er-..
tragen hat, daß ich viele Stunden, die Ihr gehören sollten,
mit der Arbeit für diese Dissertation verbracht habe

L E B E N S L A U F

Name:	Karsten Schmidt
Wohnort:	Schinkelstr. 39, 8000 München 40
Geburtstag:	13. September 1957
Geburtsort:	Hannover
Staatsangehörigkeit:	Deutsch
Familienstand:	verheiratet

1964 - 1967	Volksschule Sennestadt
1967 - 1968	Hans-Ehrenberg-Gymnasium, Sennestadt
1968 - 1976	Humboldt-Gymnasium, Hannover
April 1976	Abitur
1976 - 1977	Grundwehrdienst
1978 - 1980	Studium der Biologie (4 Semester) Universität Braunschweig
1980 - 1986	Studium der Humanmedizin, LMU München März 1982 Physikum März 1984 1.Staatsexamen März 1985 2.Staatsexamen April 1986 3.Staatsexamen
1986 - 1987	Weiterbildung in der urologischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Kempten

HERSTELLUNG

profi

druck GmbH

Adalbertstraße 10 RG
8000 München 40

Tel: 39 07 27

Tabelle 9:
Chorionzottenentnahmen (eigene Ver-
suche und Entnahmen) (Seite 80/81)

Tabelle 10:
Chorionzottenentnahmen (Literatur-
übersicht) (Seite 82/83)

Dissertation:
Chorionzottenentnahme als
neue Methode der Pränatalen
Diagnostik

von Karsten Schmidt (1987)

